Lane Medical Library

# Ueber Podophyllotoxin.

## Ein Beitrag zur Lehre von den Abführmitteln.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

## Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

**Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Jurjew**

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Wilhelm Spindler**

Assistenten am Stadtkrankenhause zu Libau.

Ordentliche Opponenten:

Mag. E. van der Bellen. — Prof. Dr. D. Barfurth. — Prof. Dr. R. Kobert.

Jurjew.

Druck von C. Mattiesen.

1893.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета Императорскаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 26-го Ноября 1893 г.

№ 915. Деканъ: **С. Васильевъ.**

Meinen Eltern.

Meinen Eltern.

Meinen verehrten academischen Lehrern sage ich meinen aufrichtigen Dank. Insbesondere fühle ich mich gedrungen, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. R. Kobert meinen wärmsten Dank zu sagen für die mir zu Theil gewordene wissenschaftliche Anregung und Förderung meiner Arbeit und die Liebenswürdigkeit, mit der er mir auch in der Ferne mit seinem Rathe zur Seite stand.

Meinem hochgeehrten Chef, Herrn Dr. med O. Johannsen, danke ich für die liebenswürdige Ueberlassung des klinischen Materials und sein Interesse für meine Arbeit.

Das Podophyllin, resp. der wirksame Bestandtheil aus dem Podophyllum peltatum, das von Podwyssotzki[1]) dargestellte Podophyllotoxin, erfreut sich in der Therapie einer zunehmenden Beliebtheit und wird in der Literatur von einem einzigen Vergiftungsfalle[2]) durch Podophyllin, berichtet. Die Erfahrungen in der Thierheilkunde und die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen erscheinen aber geeignet, Misstrauen gegen die Unschädlichkeit des Podophyllins, resp. des Podophyllotoxins zu erregen; so berichtet Froehner[3]) über haemorrhagische Gastroenteritis bei Hund und Pferd, welche Podophyllin als Purgans erhalten hattten, sowie über Lebericterus und parenchymatöse Entzündung von Niere und Milz bei einem Pferde, das 25,0 Podophyllin erhalten hatte. Wirtz[4]) sah einen Hund nach 0,6 Podophyllin sterben. Anstie[5]), Percy[6]), Podwyssotzki[1]) und Neuberger[7]) fanden bei ihren Versuchen eine Reizwirkung des Podophyllins, resp. des Podophyllotoxins auf den Magendarmcanal; letzterer sowie Dudley[2]) fanden auch eine Glomerulonephritis. Ferner übt das Podophyllin einen Reiz auf die Schleimhäute aus, indem es, beim Verstäuben, langwierige Augenentzündungen und Geschwüre in der Nase veranlasst[8]); es bewirkt nach Husemann[9]) Chemose und Myose (bei localer Application). Der von Neuberger[7]) auch mikroskopisch untersuchte Darm, zeigte Mangel des Epithels der Zotten. Auf das centrale Nervensystem, auf Blutdruck und Circulation fand er keine Wirkung; der von ihm versuchte Nachweis der Ausscheidung des Giftes durch die Darmschleimhaut scheiterte an dem Mangel einer charakteristischen

Reaction. Die Wirkung hält er für eine locale und schreibt dem Podophyllotoxin die Fähigkeit zu, nach Analogie der sog. scharfen Stoffe, Eiterung zu bewirken. Andererseits wird das Podophyllotoxin warm empfohlen [10]) für die Kinderpraxis als Laxans bei chronischer Obstipation, da es 1) in kleiner Dosis, 2—8 mg, wirksam ist 2) minime unangenehme Nebenwirkungen hat 3) bei längerer Anwendung vortheilhaft auf die Verdauung wirkt 4) keine Neigung zu nachträglicher Obstipation zurücklässt. Brun [10]) führt die Wirkung des Podophyllotoxins sowohl auf Erhöhung der Secretion der Darmschleimhaut, als Anregung der Bewegung der Darmmusculatur zurück. Ich selbst habe das Podophyllotoxin öfters in meiner Praxis mit gutem Erfolge angewandt, ohne unangenehme Nebenwirkungen zu haben. Je wärmer das Podophyllotoxin empfohlen wird und, je mehr Verbreitung seine Anwendung findet, desto wünschenswerther erscheint es, genaue Kenntniss über seine Wirkungsweise, seine Ausscheidung und seinen Nachweis zu haben und habe ich mich daher auf eine diesbezügliche Aufforderung und unter Leitung von Herren Prof. Kobert an das Studium der pharmakologischen Wirkung des Podophyllotoxins gemacht. Betreffend die Darstellung desselben verweise ich auf die Arbeit von Podwyssotzki [1]).

Es giebt zwei Arten von Podophyllum. Die eine, schon lange bekannte Art ist das Podophyllum peltatum, eine in Nord-Amerika in feuchten schattigen Wäldern wild wachsende Pflanze. Näheres über die Geschichte des Podophyllum peltatum findet sich bei Credner [8]) und Brun [10]); hier will ich nur erwähnen, dass dasselbe von der Mehrzahl der Botaniker zu den Ranunculaceen von andern zu den Berberideen gerechnet wird, während noch andere es als Typus einer besonderen Familie, der Podophyllaceen oder Podophylleen hinstellen. Das wirksame Prinzip ist in dem Rhizom enthalten. Die Blätter enthalten ein nicht weiter untersuchtes narcotisches Gift. Die andere Art, das Podophyllum Emodi Wallich, das hymalayische, wächst in Kunavin und Kaschmir in Massen. Die erste Mittheilung darüber stammt erst aus dem Jahre 1889 von W. Dymok [11]) und Hooper [11]) und, eine weitere findet

sich bei F. A. Thompson [12]). Das Rhizom von Podophyllum Emodi giebt ein Harz mit 25% mehr an wirksamem Podophyllatoxin, als das amerikanische, d. h. 56% statt 40%, ferner liefert die amerikanische Pflanze 3—5% Harz, während die hymalayischen 10—12% ergiebt. Bisher hat nur das amerikanische Podophyllum Verwendung gefunden. Dymok und Hooper erhielten bei 0,03 hymalayischen Podophyllins binnen wenigen Stunden abführende Wirkung, Das Podophyllum peltatum hat, besonders in England und Nord-Amerika eine reiche Literatur hervorgerufen, welche Podwyssotzki [1]) zusammengestellt hat. Das Podophyllin wird nicht nur als Drasticum empholen, sondern auch bei biliösen Fiebern, bei Leberaffectionen, hydropischen Ergüssen, Rheumatismus, Scrophulose, Katarrh und andern Lungenaffectionen. Neben der therapeutischen Wirkung ist mehreren Autoren die gallige Beschaffenheit des Stuhles [13]) und das Hellwerden des Urines [10]) aufgefallen. Von grösserem Interesse als die früheren Arbeiten sind die Untersuchungen von Podwyssotzki [1]) und Neuberger [7]), da die genannten Forscher mit dem rein dargestellten wirksamen Bestandtheil, dem Podophyllotoxin arbeiten. Podwyssotzki hat das Podophyllotoxin, das Pikropodophyllin und die Podophyllinsäure zu seinen Versuchen benutzt, die er fast ausschliesslich an Katzen angestellt hat. Das Podophyllotoxin und die Podophyllinsäure wurden in verdünnter alkoholischer Lösung subcutan gegeben, während das Pikropodophyllin in Oel gelöst zur Anwendung per os gelangte; subcutan konnte letzteres nicht applicirt werden, da es durch die alkalischen Körpersäfte ausgeschieden, nicht zur Resorption gelangt. Als eine Katze unbedingt tödtende Dosis Podophyllotoxin bezeichnet er 5 mg. Pikropodophyllin waren per os 2—90 mg nöthig. Er schreibt dem Podophyllotoxin neben der emetokathartischen, auch eine Wirkung auf das centrale Nervensystem zu, da sich bei subcutaner Application schon nach 1½—2 Stunden Coordinationsstörungen in den hintern Extremitäten einstellen und rasch zunehmende Schwäche, die mit der Heftigkeit der gastroenteritischen Symptome in keinem Verhältniss ständen. Neuberger hat Podwyssotzki's Versuche

wiederholt und auf mehrere Thiergattungen ausgedehnt, auch eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Er fand, dass bei Fröschen Dosen von 10 mg per os wirkungslos blieben; subcutan führten 5 mg in weingeistiger Lösung und 10 mg in Gummiemulsion zur Vergiftung und meist zum Tode; dabei entwickelt sich in wenigen Stunden allgemeine Muskelsteifigkeit und Auftreibung des Abdomens; aber nur einmal Röthung der Darmmucosa und pralle Füllung der Gallenblase. Bei Kaninchen fand er bei subcutaner Application nur locale Wirkung; per os oft keine Wirkung. Bei Katzen wirkten 5 mg subcutan sicher tödtlich. Vergiftungserscheinungen wie bei Podwyssotzki's Versuchen. Hunde wurden durch 6 mg afficirt, durch 10—30 mg, je nach ihrer Grösse, getödtet, Tauben und Hühner durch 5—10 mg getödtet. An der Injectionsstelle fand sich bei Kaninchen Abscessbildung, bei Hund und Katze selten, Anstie[5]) injicirte Hunden, Katzen und Ratten eine alkoholische Lösung von 1—3 gr Podophyllin in die Bauchhöhle. Vergiftungserscheinungen und Sectionsbefunde wie bei Podwyssotzki. Dieselben sind folgende: Nach Application des Podophyllins resp. des Podophyllotoxins tritt bald Salivation ein und in 1—2 Stunden Erbrechen und $\frac{1}{2}-1\frac{1}{2}$ Stunden später Ausstossen erst solider Fäces, nach einigen Stunden heftige Diarrhoe, durch die später fast reines Blut und Schleim entleert wird; dabei treten Coordinationsstörungen in den hinteren Extremitäten auf, Convulsionen, Insensibilität, Abnahme der Puls- und Athemfrequenz, bis zum völligen Erlöschen derselben. Bei der Section, sofort nach eingetretenem Tode, fand sich das Herz noch thätig; die Schleimhaut des Magens fleckig geröthet, feucht und mässig geschwellt, der Darm häufig stark kontrahirt, Darmgefässe injicirt, das Duodenum gleichmässig geröthet, besonders an der Einmündung des ductus choledochus, bedeckt mit Schleim und abgestossenem Epithel, Dickdarm fleckig geröthet; mikroskopisch Mangel des Epithels der Zotten. Der Dünndarm zeigt öfters tiefe Geschwüre. Leber blutreich, Gallenblase prall gefüllt. Im letzten Punkte weicht Anstie[5]) ab, der die Gallenblase leer fand. Neuberger fand eine Nephristis glomerulosa.

Das Podophyllotoxin hat nach Kürsten [14]) die Formel:

$$C^{20}H^{15}O^{6}(OCH^{3})^{3} + 3\,H^{2}O.$$

Auf Anregung von Professor Kobert habe ich mir als Aufgabe gestellt, den Nachweis der Ausscheidung des Podophyllotoxins aus dem Organismus zu erbringen, denn wenn die Annahme auch nahe liegt, dass das Podophyllotoxin durch die Darmschleimhaut ausgeschieden werde und, somit reizend und dadurch abführend wirke, so ist diese Annahme doch nichts weniger als bewiesen. Wir könnten ebensogut annehmen, dass das Podophyllotoxin blos auf den centralen oder peripheren Nervenapparat wirke und garnicht durch den Darm, sondern durch die Nieren ausgeschieden werde. Dass das Podophyllotoxin nicht resorbirt werde, sondern beim Passiren des Darmes diesen reize und dadurch wirke, scheint unwahrscheinlich zu sein, da es subcutan oder intravenös gegeben ebenfalls wirkt. Dasselbe ist für verschiedene andere Laxantien durch Untersuchungen von Hiller [20]) und Kohlstock [21]) ebenfalls bewiesen worden. Die von mehreren Autoren wie Podwyssotzki, Neuberger, Schmidt und Brun gefundene Einwirkung des Podophyllins auf die Gallensecretion, wird von andern wie Bennet [20]), Paschkis [23]) und Oscar Müller [24]) entschieden bestritten, es würden weder Menge, noch Farbstoff, noch Gallensäuregehalt verändert. Um den Ort der Ausscheidung bestimmen zu können, musste ich zuerst genügend feine Reactionen für das Podophyllotoxin und seine Zersetzungsproducte, namentlich das Pikropodophyllin finden. In der Literatur finden sich nur bei Podwyssotzki einige Angaben über Reactionen, die aber durchaus ungenügend sind. Neuberger musste den Nachweis der Ausscheidung des Podophyllotoxin aufgeben, da ihm genügend feine Reactionen desselben fehlten. Für das Podophyllotoxin giebt Podwyssotzki als Reaction blos an, dass es bitter schmeckt und die alkoholische Lösung schwach sauer reagirt. Von dem Pikropodophyllin theilt er mit, dass die alkoholische Lösung Pflanzenfarben nicht verändert, dass es sehr bitter schmeckt, sich in concentrirter $H_2SO_4$ löst und rothbraun färbt und endlich aus

Eisessig in breiten tafelförmigen Prismen ausgeschieden wird. Mehr Reactionen giebt er für den quercetinartigen Bestandtheil des Podophyllins an: es wird in Alkalien mit gesättigt gelber Farbe gelöst; essigsaures Blei giebt in alkoholischer Lösung orangerothen Niederschlag; Eisenchlorid färbt die alkoholische Lösung grün-schwarz, concentrirte $H_2SO_4$ blutroth, ebenso concentrirte Salpetersäure. Ausser den genannten drei Bestandtheilen, von denen der letzte unwirksam ist, enthält das Podophyllin noch die ebenfalls unwirksame Podophyllinsäure. Pikropodophyllin und Podophyllinsäure sind Zersetzungsproducte des Podophyllotoxins. Das Podophyllotoxin ist löslich in Alkohol, Aether, Chloroform und wenig in heissem Wasser, fast garnicht in kaltem Wasser, das kaum bitter wird.

# Eigene Untersuchungen.

Es war wünschenswerth ein indifferentes Lösungsmittel zu haben und so begann ich meine Untersuchungen denn mit dem Suchen eines geeigneten indifferenten Lösungsmittels. Nach vielfachen vergeblichen Versuchen, die alle aufzuzählen ich für überflüssig halte, fand ich, dass das Podophyllotoxin sich in 1 %iger kalter, leichter in warmer Boraxlösung im Verhältniss von 1,0 : 1000,0 löst, ohne später auszufallen. 2%ige alkoholische Podophyllotoxinlösung kann mit 1 % Boraxlösung ää partes aequales gemischt werden, was insofern von Werth ist, da ein kleiner Theil des Podophyllotoxins leicht ausfällt, aus der mit Wasser verdünnten alkoholischen Lösung. Auch das von Hiller und Kohlstock für die Application von subcutanen Abführmitteln empfohlene Vehikel, bestehend aus Alkohol, Glycerin und Wasser, kann wohl als Zusatz zu der alkoholischen Podophyllotoxinlösung gebraucht werden, aber nicht als Lösungsmittel.

Es ist mir gelungen eine Reihe von genügend feinen Reactionen für das Podophyllotoxin zu finden. Ich habe mich

dabei meist nach Koberts [25]) Lehrbuch der Intoxikationen gerichtet. — Die Farbenreactionen wurden angestellt, indem zu einer geringen, in einem Porcellanschälchen befindlichen Quantität des Podophyllotoxin in Substanz, ein Tropfen von dem betreffenden Reagens hinzugefügt wurde. Erhielt ich so in der Kälte keine characteristische Färbung, so wurde das Schälchen erwärmt. Um die Feinheit der Reaction zu prüfen, fertigte ich mir eine Aetherlösung des Podophyllotoxin an, liess einen resp. mehrere Tropfen von dieser auf einem Porcellanschälchen verdunsten, so dass ich je nach der Zahl der Tropfen, $^1/_{400}$ bis $^1/_4$ mg Podophyllotoxin im Schälchen hatte und fügte jetzt hierzu das betreffende Reagens, konnte also auf diese Weise die kleinste, durch dasselbe nachweisbare Menge von Podophyllotoxin bestimmen. Konnte ich $^1/_4$ mg nicht nachweisen, so betrachtete ich die Reaction als nicht genügent fein. Ich lasse eine Tabelle der Reactionen, geordnet nach ihrer Empfindlichkeit, hier folgen: dieser Tabelle werde ich auch einige Fällungsreagentien anreihen, von denen jedoch nur die gleichsam den Uebergang bildenden: Auro Natrium-Chlorat und Argent. netric. einen Werth für mich hatten. Diese beiden Reagentien wurden in Gegenwart von Borax durch Alkohol reducirt, jedoch nur in Lösung. Ich liess daher einige Tropfen der Aetherlösung verdunsten und löste den Rückstand dann in einigen Tropfen Alkohol. Auf diese Weise konnte ich $^1/_4$ mg nachweisen, während ich bei einer direct dargestellten alkoholischen Lösung $^1/_{12}$ mg nachweisen konnte. Diese verschieden starke Reaction ist wohl dadurch zu erklären, dass im ersten Falle eben ein Theil des Podophyllotoxins, durch das Verdunsten und Wiederauflösen verloren geht. Argent. nitric. wird in alkoholischer Lösung auch durch Borax reducirt, doch ist die Farbe dann braun.

| № | Reagens. | Reaction. | Kleinste nachweisbare Menge in mg. |
|---|---|---|---|
| 1. | Wenzels Reagens | schmutzig-grün in violettbraun übergehend. | $^1/_{300}$ |
| 2. | Conc. $H_2SO_4$ | schmutzig - dunkel - gelb, wird beim Erhitzen braun, durch Salpetersäure dunkler. | $^1/_{250}$ |

| № | Reagens. | Reaction. | Kleinste nachweisbare Menge in mg. |
|---|---|---|---|
| 3. | Kalium bichromat. in conc. $H_2SO_4$ gesättigt gelöst | bläulich-grün | $^1/_{250}$ |
| 4. | Alkoholschwefelsäure | violett-braun in schmutzig-grün übergehend | $^1/_{250}$ |
| 5. | Froehdes Reagens | gelblich-grün | $^1/_{200}$ |
| 6. | Phosphorwolframsäure | reducirt grau | $^1/_{20}$ |
| 7. | Rauchende Salpetersäure | gelblich-roth wird durch Ammoniak entfärbt | $^1/_{12}$ |
| 8. | Salzsäure, dann Chlorwasser und endlich Ammoniak zugesetzt | rosa Schimmer der rasch schwindet | $^1/_{12}$ |
| 9. | Phosphorsäure | gelb gelöst, wird beim Erhitzen roth bis schwarz | $^1/_4$ |
| 10. | Vanadinschwefelsäure bihydrat | schmutzig-gelbbraun | |
| 11. | Vanadinschwefelsäure monohydrat | schmutzig-gelbbraun | |
| 12. | Millons Reagens | roth | |
| 13. | Rothes Blutlaugensalz | beim Erhitzen grün | |
| 14. | Auro-Natrium Chlorat bei Gegenwart von Borax | reducirt schwarz | $^1/_{12}$ resp. $^1/_4$ |
| 15. | Argent. nitric. bei Gegenwart von Borax | reducirt schwarzgrau | $^1/_{12}$ resp. $^1/_4$ |
| | | | Lösungsmittel. |
| 16. | Platinchlorid | gelblich-milchige Trübung | Alkohol |
| 17. | Rothes Blutlaugensalz | gelbe Fällung | Alkohol |
| 18. | Fehling'sche Lösung | grün gefällt | Alkohol |
| 19. | Phosphorwolframsäure | schmutzig-getrübt | Alkohol |
| 20. | Neutrales essigsaures Blei | gelbliche Trübung, durch Ammoniak verstärkt, Filterrückstand giebt die Podophyllatoxinreaction | Alkohol |

| № | Reagens. | Reaction. | Lösungsmittel. |
|---|---|---|---|
| 21. | Cupr. sulfuric. | grüner Niederschlag. Nach 24 Stunden feiner gelber Niederschlag wie Podophyllotoxin aussehend, neben blauen Krystallen | Alkohol |
| 22. | Quecksilberchlorid | milchige Trübung | 1%-ige Boraxlösg. |
| 23. | Quecksilberchlorid. | gelbe Trübung | Alkohol |
| 24. | Salzzäure | bei längerem Stehen gefällt | Alkohol |
| 25. | Essigsäure | bei längerem Stehen gefällt | Alkohol |
| 26. | Oxalsäure | Niederschlag langsam eintretend | Alkohol |

Zu Nr. 23 sei bemerkt, dass Boraxlösung, ohne Podophyllotoxin mit Quecksilberchlorid einen rothen Niederschlag giebt.

Ich habe alle meine Reactionen auch für das Pikropodophyllin geprüft und überall die gleiche Reaction gefunden, so dass ich annehmen muss, der färbende Kern sei in diesem enthalten. Reactionen für das Pikropodophyllin, die nicht auf das Podophyllotoxin wirkten, habe ich nicht gefunden. Ich muss also bei dem chemischen Nachweis aus dem Organismus leider darauf verzichten, zu bestimmen, ob das Podophyllotoxin als solches ausgeschieden wird, oder ob es zersetzt wird. Eine Handhabe für Beantwortung dieser Frage bietet mir jedoch der physiologische Nachweis, worauf ich später eingehen werde.

Für die praktische Verwerthbarkeit schienen mir am geeignetsten die Reactionen Nr. 1—9 u. 14—15. Um mich vor Fehlschlüssen zu schützen, stellte ich mit diesen eine Reihe von Versuchen an, indem ich prüfte, wie sich dieselben zu den Lösungsmitteln des Podophyllotoxin verhalten. Hierbei fand ich, dass das Kaliumbichromat in conc. Schwefelsäure auch mit Alcohol, Chloroform und Spuren von Aether, sowie mit Urin, genau dieselbe bläulich-grüne Farbe giebt, mithin diese Reaction für

mich werthlos sei. Weiter musste ich wissen, wie sich die Reagentien zu Urin und Darminhalt verhalten und, ob in dem Urin, resp. dem Darminhalt enthaltenes Podophyllotoxin nachgewiesen werden kann.

**Versuch I.**

Zu diesem Zweck nahm ich 100 ccm normalen Menschenharnes, theilte sie in 2 Portionen zu 50 ccm und liess die eine Portion verdampfen, extrahirte darauf mit Alkohol, filtrirte und fügte ammoniakalisch-essigsaures Blei hinzu. Es entsteht ein voluminöser weisser Niedeischlag. Jetzt wurde filtrirt. Filtrat und Filterrückstand farblos. Der Filterrückstand wird mit kaltem Wasser ausgewaschen, mit verdünnter Schwefelsäure und Alkohol zersetzt und darauf wieder filtrirt, verdunstet und abermals in Alkohol gelöst. Mit dieser Flüssigkeit stellte ich die Podophyllotoxinreactionen Nr. 1—9, 14—15 an, welche negativ ausfielen, bis auf die Reactionen mit Kaliumbichromat = Schwefelsäure und Salpetersäure.

Die andern 50 ccm Urin erhielten einen Zusatz von 40 mg Podoqhyllotoxin in 2 %iger alkoholischer Lösung. Der Urin blieb klar und es wurde nichts ausgeschieden. Im übrigen wurde er derselben Behandlung unterworfen, wie oben beschrieben und zum Schluss die Hälfte der alkoholischen Flüssigkeit zu den Reactionen Nr. 1—15 verbraucht, die alle ein positives Resultat gaben. Die andere Hälfte wurde einer Katze subcutan applicirt. Die Katze brach nach 2 Stunden, nach einer weiteren trat mässiger Durchfall auf, der Gang wurde sehr unsicher. Nach 2 mal 24 Stunden begann das Thier sich zu erholen. Da 5 mg die tödtliche Dosis für die Katze ist, so waren also etwa 3—4 mg Podophyllotoxin in der applicirten Flüssigkeit enthalten gewesen, mithin, da in der andern Hälfte also ebenfalls 3—4 mg sein müssen, waren 32—34 mg von dem zum Urin zugesetzten Podophyllotoxin verloren gegangen.

Dieser Versuch wurde mit Ausnahme des physiologischen Nachweises, wiederholt. Ich kann also annehmen, dass, wenn das Podophyllotoxin durch die Niere ausgeschieden wird, ich es im Urin muss nachweisen können,

**Versuch II.**

Ein Hund wird entblutet und mit 2%iger Zuckerlösung und physiologischer Kochsalzlösung zu gleichen Theilen durchspült. Die Darmschleimhaut wird mit einem Hornmesser abgeschabt und unter Alkohol gesetzt, die halbe Portion mit 60 mg Podophyllotoxin in 2 % alkoholischer Lösung versetzt, die andere halbe Portion mit Zinkacetat gefällt und filtrirt. Das Filtrat wird verdunstet, der Rückstand in Chloroform gelöst, wieder verdunstet und der Rückstand in Alkohol gelöst und zu Reactionen verwendet, und zwar kommen die Reactionen NNr. 1—9 und 14—15 zur Verwendung, die negativ aus-

fallen, ausser der Kaliumbichromat-Schwefelsäurereaction, welche sich somit wieder als unbrauchbar erweist.

Die mit Podophyllotoxin gemischte Portion wird ebenso behandelt wie die vorige und giebt mit sämmtlichen angewendeten Reagentien, d. h. Nr. 1—9 und 14—15 die charakteristischen Reactionen.

Jetzt hatte ich also mehrere genügend feine Reactionen um das Podophyllotoxin in Harn und Darminhalt nachweisen zu können und konnte daher zum Thierversuch schreiten. Ich wollte mich nicht darauf beschränken blos die Ausscheidung des Podophyllotoxins nachzuweisen, sondern beschloss auch die Wirkung desselben auf verschiedene Thiere wie Hund, Katze, Kaninchen und Igel zu beobachten, die wirksame und die tödtliche Dosis festzustellen, sowie die Organe verschiedener Thiere mikroskopisch zu untersuchen und die Wirkung des Podophyllotoxins auf das Blut, das Williamsche Froschherz auf Froschschenkel und Frösche sowie niedere Organismen, zu beobachten. Da ich vor Abschluss meiner Arbeit in den Hospitaldienst trat, hatte ich Gelegenheit meinen Untersuchungen auch eine Reihe von klinischen Beobachtungen über das Podophyllin der russischen Pharmakopoe und das Podophyllotoxin hinzuzufügen. Zu den jetzt folgenden Versuchen nahm ich grosse Dosen Podophyllotoxin, da ich hoffte dann es leichter aus Darm und Urin nachweisen zu können.

### Versuch III.

Ein Hund von 8 Kilo Körpergewicht erhält um 6 Uhr 100 mg Pod.-Parke in 5 ccm Alkohol mit 5 ccm 1% Boraxlösung verdünnt, subcutan, d. h. 12 mg pr. Kilo. Nach $1^1/_2$ Stunden Erbrechen, bald darauf Defaecation, nach einigen Stunden ist das Thier schon sehr matt und zittert heftig und die hinteren Extremitäten wollen das Thier nicht mehr tragen. In der Nacht blutiger Durchfall und Tod.

Section: Magen und Darmgefässe stärker gefüllt. Magen und Darm mit fast reinem Blut gefüllt. Die Magenschleimhaut zeigt eine Flächenblutung, ebenso die Schleimhaut des Dünndarmes; die Follikel bedeutend geschwellt; der Dickdarm fleckig geröthet, mit Haemorrhagien bedeckt. Harnblase leer, normal. Der Darminhalt zeigt unter dem Mikroskop, frisch untersucht Epithel und ganze Zotten neben reinem Blut. Ein Stück von Duodenum von Niere und Herz werden zur mikroskopischen Untersuchung in Alkohol gelegt. Die Darmschleimhaut wird abgeschabt, extrahirt, filtrirt, nachdem Zinkacetat hinzugethan und das Filtrat eingedampft. Das Eingedampfte riecht stark nach Fettsäure und stellt eine schmierige Masse dar. Um es von Fett zu reinigen wird es mit Petrolaether gelöst, da sich fast

alles löst, fürchte ich von der wirksamen Substanz zuviel zu verlieren, filtrire es daher nicht, sondern dampf es ein, lös es mit Chloroform, filtrire, lass das Filtrat verdunsten, nehme es mit Alkohol wieder auf, behalte einen kleinen Theil zu Reactionen und gebe das übrige einer Katze von 1800 gr subcutan. Die Katze bekommt nach einer Stunde Durchfall, steht unsicher auf den Beinen und ist matt und apathisch. Am zweiten Tage Husten. Dieser Zustand dauert 2 Tage, dann beginnt sie sich zu erholen und ist am sechsten Tage gesund, abgesehen von häufigem Husten und einer Eiterung an der Injectionsstelle. Die Eiterung breitet sich mehr aus und am 16. Tage ist das Thier sehr elend, am folgenden Tage todt. Die Section ergiebt im Magen mehre tiefgreifende Geschwüre, Lunge pneumonisch. Die Reaction mit Froedes Reagens, Kalihypermanganicum + $H_2SO_4$, Kaliumbichromat, Gold, Silber, Phosphorwolframsäure, rauchender Salpetersäure sowie Fehling'scher Lösung, Alkoholschwefelsäure, concentrirter $H_2SO_4$ kommen gut aus, die mit Chlor und Salzsäure undeutlich, die mit Millons Reagens ist negativ.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt Nekrose der Darmschleimhaut und parenchymatöse Nephritis. Den Urin konnte ich nicht untersuchen da er stark mit Koth verunreinigt war. Der Nachweis aus dem Darme ist als gelungen zu betrachten. Die Allgemeinerscheinungen waren äusserst schwere, doch konnte ich nicht den Eindruck gewinnen, dass das Gift eine Wirkung auf das Nervensystem geübt hatte, vielmehr mussten die schweren Organerkrankungen vollkommen genügende Ursache für das schwere Krankheitsbild sein.

### Versuch IV.

Ein Hund von 10 Kilo Körpergewicht erhält um 10 Uhr 120 mg Pod-Parke in 6 ccm. Alkohol mit ebensoviel 1% Boraxlösung, das sind 12 mg Podophyllotoxin pro Kilo, subcutan. Nach 2 Stunden Erbrechen dann wiederholter Durchfall. Das Thier wird matt, zittert und die Hinterbeine versagen den Dienst. Nach 6 Stunden, also um 4 Uhr wird es entblutet und durchgewaschen mit Zucker-Kochsalzlösung.

Section: Alle Organe vollkommen blass, am Darm einige rothe Flecken. Magen und Dünndarm mit blutigem Schleim gefüllt, im Dickdarm Koth und im Anfang etwas Blut. Magenschleimhaut besonders im Fundus geröthet und geschwellt. Dünndarm, besonders im Anfang diffus geröthet, mit Hämorhagien bedeckt und stark geschwellt. Im Dickdarm einzelne rothe Flecken. Der frisch untersuchte Darminhalt zeigt unter dem Mikroskop Epithel, Zotten und Blut. Magen und Darm werden abgeschabt und mit Alkohol extrahirt und nach Fällung mit Zinkacetat filtriert. Die Leber wird zerstampft auf 24 Stunden unter Alkohol gesetzt.

Den alkoholischen Magendarmauszug gebe ich bis auf einen kleinen Theil einer Katze von 1500 gr nitravenös, nachdem ich den Filterrückstand mit Wasser, das bitter wird ausgewaschen und hinzugefügt habe. Das Thier bekommt Durchfall, der nach 6 Stunden blutig ist, ist matt, zittert, ist unsicher auf den Füssen und stirbt nach 40 Stunden.

Die Section ergiebt Magendarm mit Blut gefüllt. Magenschleimhaut, geröthet mit einigen Hämorrhagien. Dünndarmschleimhaut, besonders im Anfang stark hämorrhagisch. Niere hämorrhagisch. Die gehärtete Niere zeigt beginnende Glomerulonephritis und Hämorrhagien. Der Rest des Auszuges wird zu den Reactionen Nr. 1—9, 14 und 15 benutzt die positiv ausfallen, der Geschmack ist bitter. Die Leber wird ausgepresst und der alkoholische Auszug mit Zinkacetat gefällt und filtrirt, er schmeckt gerade wahrnehmbar bitter, giebt die Reactionen undeutlich. Die Hauptmenge wird einer Katze per Schlundsonde gegeben, ist aber wirkungslos.

Ich konnte den Leberauszug nicht subcutan geben, da die Alkoholmenge zu gross war; eindampfen wollte ich ihn nicht, da ich aus der Bitterkeit und dabei undeutlichen Reaction, schliessen musste, dass darin eine geringe Quantität Pikropodophyllin enthalten ist. Die Ausscheidnng durch den Darm ist in diesem Versuch also gelungen.

### Versuch V.

Ein Hund von 10 Kilo Körpergewicht erhält um 5 Uhr 120 mg Pod-Parke in 6 ccm Alkohol mit ebensoviel 1 % Boraxlösung verdünnt subcutan d. h. 12 mg Podophyllatoxin pro Kilo. Nach $1^3/_4$ Stunden Erbrechen, bald darauf fester Stuhl. In der Nacht blutiger Durchfall und morgens Exitus. Sofort nach eingetretenem Tode wird die Section gemacht. Der Magen ist stark entzündet. Dünndarm-Schleimhaut stark hämorrhagisch entzündet, besonders im Anfangstheil. Unter dem Mikroskop finde ich wieder Epithel, ganze Zotten und Blut. Nieren hämorrhagisch. Magendarmschleimhaut wird abgeschabt, mit Alkohol extrahirt, mit Zinkacetat gefällt und filtrirt. Der Filterrückstand mit Wasser ausgewaschen schmeckt bitter. Das Filtrat nebst dem Wasser wird eingedampft, in Alkohol gelöst, filtrirt und einer Katze von 1800 gr subcutan gegeben, bis auf einen kleinen Rest, der zu den, bei dem vorigen Versuch gebrauchten Reactionen genommen wird. Die Reactionen ergeben wieder ein positives Resultat. Die Katze verendet nach 2 mal 24 Stunden, nachdem sie an heftiger Diarrhoe mit Abgang von kleinen Mengen Blut gelitten, sehr matt geworden und am ganzen Leibe heftig gezittert hatte. Die Section der Katze ergab einen entzündeten Dünndarm mit wenigen Hämorrhagien.

Mithin hatte ich aus dem Darme Podophyllotoxin gewon-

nen, durch welches ich die typischen Vergiftungserscheinungen herbeiführen konnte.

### Versuch VI.

Ein Hund von 18 Kilo erhält um 12 Uhr 100 mg Pod-Parke in 5 ccm Alkohol gelöst mit 5 ccm 1% Boraxlösung verdünnt, d. h. 6 mg Podophyllotoxin pro Kilo Körpergergewicht subcutan. Nach 2 Stunden Erbrechen, später Durchfall. Das Thier zittert und ist matt, besonders die Hinterbeine sind schwach. In der Nacht blutiger Durchfall und Tod.

Die Section ergiebt Magen und Darm mit blutigem Schleim gefüllt. Die Magenschleimhaut, besonders im Fundus stark geröthet, stellenweis Flächenblutung. Die Schleimhaut des Dünndarms, besonders in dem oberen Theil diffus geröthet, und mit Hämorrhagien bedeckt. Dickdarm fleckig geröthet. In der Harnblase etwa 20 ccm Harn. Unter dem Mikroskop zeigt der frisch untersuchte Darminhalt Epithelien und ganze Zotten sowie Blut. Die Darmschleimhaut wird abgeschabt, 2 mal mit Alkohol extrahirt, mit Zinkacetat gefällt, filtrirt und eingedampft; darauf mit Chloroform gelöst und filtrirt. Das Filtrat ist gelblich, stark grün fluorescirend. Ein kleiner Theil des Filtrates wird zu Reactionen benutzt, die ein positives Resultat geben. Die Hauptmenge des Filtrats wird einer Katze subcutan gegeben. Das Thier bekommt nach 6 Stunden Durchfall, wird matt, erholt sich am vierten Tage wieder. An der Injectionsstelle Abscessbildung. Mikroskop. Diagnose bei dem gehärteten Hundedarm: Diphtherie des Dünndarmes. Der Versuch war also positiv ausgefallen.

### Versuch VII.

Ein ausgewachsenes Kaninchen von 3000 gr Gewicht erhält 5 mg Pod-Parke in $^1/_4$ ccm Alkohol mit $^1/_2$ ccm 1% Boraxlösung gemischt subcutan. Das Thier zeigt keine Reaction, ist munter und entwickelt guten Appetit.

20. IV. alles normal keine Abscessbildung an der Einstichstelle bemerkbar.

21. IV. das Thier erhält 30 mg Podophyllotoxin-Parke in $1^1/_2$ ccm Alkohol mit ebensoviel 1% Boraxlösung verdünnt subcutan.

Es erfolgt wieder keine Reaction, der Appetit ist gut.

22. IV. In der Nacht reichlicher Stuhl.

23. IV. das Thier ist ganz gesund.

28. IV. 12 Uhr. Das Thier erhält mittelst Schlundsonde 100 mg Pod.-Parke in Alkohol innerlich, mit Milch gemischt.

Gegen Abend ist das Thier etwas matt, nimmt keine Nahrung, hat keinen Durchfall, und kein Erbrechen. Der Urin wird gesammelt.

29. IV. Der Urin wird gesammelt. Um 4 Uhr tritt der exitus letalis ein. Bei der Section finde ich Infiltration mit wenig dickem Eiter an der Injectionstelle. Ferner ergiebt sich stärkere Injection der Darmgefässe.

Der Magen ist gefüllt, die Schleimhaut ist normal, der Dünndarm mit blutigem Schleim gefüllt und die Schleimhaut diffus ge-

röthet, im oberen Theil mit reichlichen Haemorrhagien. Der Dickdarm ist normal, gefüllt mit hartem Koth. Die Nieren sind blutreich. Die rechte Lunge erweist sich luftleer (pneumonisch). Im sulcus longitudinalis cordis finden sich ein paar Haemorrhagien. Die Harnblase ist mit reichlicher Menge von dickem weissem Brei gefüllt. Die zweite Injectionstelle ist eitrig infiltrirt. Es werden Stücke von Dünndarm, Niere, Herz und Lunge für die mitroskopische Untersuchung in Alkohol gelegt, Der Urin mit Salzsäure erwärmt, löst sich und wird beim Eindampfen dunkelroth. Der vorher gesammelte Urin wird hinzugefügt, sowie der in der Harnblase des Hundes vom vorigen Versuch. Die ganze Harnmenge wird jetzt zu einem dickem Syrup eingedampft und ebenso behandelt wie der Urin in dem Versuch I.

Einen Theil des so gewonnenen alkoholischen Urinauszuges gab ich einer Katze von 1,2 Kilo subcutan nachdem ich mit 1 % Boraxlösung verdünnt hatte. Die Katze blieb gesund. Mit dem Rest stellte ich Reactionen mit sämmtlichen Farbenreagentien, mit Auro-Natrium-Chlorat und Argent. nitric. an, erhielt aber nur mit Kaliumbichromatschwefelsäure und rauchender Salpetersäure Reactionen. Also ich konnte kein Podophyllotoxin in dem Urin nachweisen.

Die beiden zustande gekommenen Reactionen beweisen nur, dass die genannten Reagentien für meine Zwecke unbrauchbar sind. Unter dem Mikroskop finde ich an dem gehärteten Präparat vom Kaninchen:

Darm: Gefässe stark gefüllt. Epithel der Zotten fehlt theilweise. An einer Stelle völlige Nekrose der Darmschleimhaut. Lumen mit Blut gefüllt.

Niere: Zwischen Kapsel und Glomerulus an vielen Stellen geronnenes Eiweiss, Nephritis parenchymatosa.

Herz: Im Herzmuskel eine Haemorrhagie.

Lunge: Atelektatische Stellen.

### Versuch VIII.

12. V. Ein junges Kaninchen von 1,5 Kilo erhält 80 mg Podophyllotoxin-Parke als 2%iger alkoholischer Lösung, mit Milch gemischt, mittelst Schlundsonde in dem Magen. Das Thier ist munter, hat guten Appetit.

13. V. Das Kaninchen hat normale Entleerung. Appetit und Allgemeinbefinden sind gut. Der Urin wird gesammelt.

14. V. Status wie tags vorher.

15. V. Der am 13. V. und 14. V. gesammelte Urin wird nebst den 30 ccm Urin eines Hundes, die bei der Section desselben in der Blase vorgefunden wurden (Der Hund hatte 100 mg Podophyllotoxin subcutan erhalten und war in 24 Stunden verendet) und dem bei der Section eines mit Podophyllotoxin vergifteten Igels (cf. Versuch XVI) in dessen Blasse gefundenen Urins eingedampft. Ich nahm den Urin von mehreren Thieren um mehr Aussicht zu haben, eventuell durch denselben ausgeschiedene geringe Mengen Podophyllotoxin nachweisen zu können. Der Urin wurde ebenso behandelt wie in dem Versuch I. und VII. Die Reactionen fielen aus wie im vorigen Versuch.

Mithin konnte ich also kein Podophyllotoxin resp. Pikropodophyllin in dem Urin nachweisen. Den physiologischen Nachweis versuchte ich diesmal gar nicht, um die ganze Menge des Auszuges für Reactionen verwenden zu können.

Das Kaninchen wurde zu keinem weiteren Versuch benutzt.

Zwei weitere Versuche, Podophyllotoxin aus dem Urin chemisch nachzuweisen gaben dasselbe negative Resultat. In einem dieser Versuche erhielt eine junge Katze einen Theil subcutan, reagirte aber gar nicht auf die Application.

Ueberblicke ich die bisherigen Versuche so kann ich sagen, dass es mir gelungen ist die Ausscheidung des Podophyllotoxins durch den Darm zu beweisen und zwar nicht nur durch den chemischen Nachweis, sondern auch durch den physiologischen Versuch. Für den physiologischen Nachweis eignet sich die Katze bei diesem Mittel ganz vorzüglich, da sie so überaus empfindlich dagegen ist und ein ausgewachsenes Thier durch 5 mg sicher getödtet wird. Auch ist der Beweis geliefert, dass das Podophyllotoxin durch den Darm als solches unzersetzt ausgeschieden wird, wenigstens zum grossen Theil, denn wenn die chemischen Reactionen durch Pikropodophyllin hervorgerufen wären, so hätte der physiologische Nachweis negativ ausfallen müssen aus dem Grunde, dass ich von diesem keine tödtliche Dosis subcutan geben kann. Den Nachweis der Ausscheidung durch die Niere konnte ich nicht bringen. Bei dem Podophyllotoxin konnte, ähnlich wie bei chronischer Silbervergiftung eine Erkrankung der Niere durch das Circuliren des Giftes im Blut, veranlasst werden, ohne dass es durch die Niere ausgeschieden wird. Darum will ich aber nicht behaupten, dass kein Podophyllotoxin oder Zersetzungsproduct desselben durch die Niere ausgeschieden werde. Es muss bei den verschiedenen Manipulationen, um dasselbe aus dem Urin zu gewinnen, viel verloren gehen; daher wäre eine geringe Ausscheidung durch die Niere kaum nachweisbar. Aus der Leber habe ich zweimal versucht das Mittel wieder zugewinnen, beidemal aber nur einen bitteren Geschmack, keine weiteren Beweise gefunden. Das Pikropodophyllin zeichnet sich durch einen so intensiv bitteren Geschmack

aus, dass ich mich berechtigt halte anzunehmen, in der Leber seien geringe, chemisch schwer nachweisbare Mengen Pikropodophyllin enthalten gewesen.

Gleichzeitig mit den geschilderten Versuchen machte ich noch eine Reihe von Vergiftungsversuchen mit dem Podophyllotoxin, welche theils dazu dienen sollten, mir ein deutliches Bild von den Vergiftungserscheinungen, besonders in Bezug auf die einzelnen Organe, zu liefern; anderentheils zur Bestimmung der arzneilich anwendbaren, resp. der tödtlichen Dosis führen sollten.

### Versuch IX.

19. III. 12 Uhr 30 Min. Ein Hund von 20400,0 gr erhält 20 mg. Podophyllotoxin-Merck in 1 ccm Alkohol, das wäre 1 mg Podophyllotoxin pro Kilo Körpergewicht, auf 3 ccm gebracht durch Zusatz von Wasser, intravenös. Die Injection erfolgt in die Vena metatarsia dextra. Bei derselben zeigt das Thier nicht die geringste Reaction. Losgelassen ist es munter, entwickelt guten Appetit und bleibt gesund. Am folgenden Tage reichlich feste Entleerung. Die Wunde heilt gut.

5. IV. $4^1/_2$ Uhr. Der Hund erhält dieselbe Dosis Podophyllotoxin-Parke, in die Vena metatarsia sinistra. Es erfolgt keine Reaction $7^1/_2$ Uhr, der Hund ist noch ganz munter und hat guten Appetit. Bleibt gesund.

7. IV. 5 Uhr. Das Thier erhält die doppelte Portion in die Halsvene d. h. 2,0 mg Podophyllotoxin pro Kilo Körpergewicht; nach der Injection ist der Hund munter, hat kein Erbrechen, hat Durchfall in der Nacht vom 7. auf den 8. IV., sonst munter, hat Appetit. Leckt sich häufig die Injectionsstelle vom 5. IV.

9. IV. Status idem.

10. IV. Durchfall wenig blutig, sonst munter, hat Appetit. Mässige Eiterung an der Injectionsstelle vom 5. April.

12. IV. 4 Uhr. 3 ccm Pod.-Parke werden als 2 % alkoholische Lösung, verdünnt mit 3 ccm aq. destillata, in die andere Halsvene gespritzt. Das sind pro Kilo Körpergewicht berechnet, 3 mg. Nach 2 Stunden Erbrechen, 10 Minuten danach fester Stuhl.

13. IV. Das Thier hat blutigen Durchfall, häufiges Drängen. 14. IV. wenig blutiger Durchfall. 15. IV. das Befinden bessert sich, häufig dünner Stuhl, doch ohne Blut.

17. IV. Der Hund ist ganz munter und hat schon guten Appetit.

19. IV. Das Gewicht beträgt 17000,0 gr. Er erhält 5 ccm von der 2 % alkoholischen Podophyllotaxinlösung mit 1 % Boraxlösung aufs doppelte Volumen gebracht, subcutan: also 6 mg Pedophyllotoxin pro Kilo Körpergewicht. Nach $^1/_2$ Stunde fester Stuhl. Leckt sich hänfig das Maul. Nach einer weitern $^1/_2$ Stunde fester, viel weicherer Stuhl von heller Farbe.

20. IV. Nachts war blutiger Durchfall. Gang ist unsicher, der Hund zittert und ist matt.

21. IV. In der Nacht ist das Thier gestorben.

Section: Das Thier ist sehr mager. Der Darm zeigt von aussen stärkere Füllung der Gefässe, die Magenschleimhaut ist diffus geröthet, besonders im Fundus. Der Dünndarm ist diffus geröthet, manche Partien stärker, andere weniger stark. Der Dickdarm ist fleckig geröthet. Die Blase enthält 320 ccm Urin. Die Blasenschleimhaut ist geröthet. Im Blut ist kein Methaemoglobinspectrum nachweisbar. Im Urin ist kein Eiweiss enthalten. Der frisch untersuchte Darminhalt zeigt unter dem Mikroskope viele Epithelien, ganze Zotten und Blut. Es werden mehrere Stücke vom Dünndarm für die mikroskopische Untersuchung in Spiritus gelegt und später untersucht: Das mikroskopische Bild zeigt Schleimhautnekrose; die Spitzen der Zotten fehlen.

## Versuch X.

31. IV. 11 Uhr 10 Min. Ein Hund, Mopshündin von 4500 gr, erhält 10 mg Podophyllotoxin-Parke in 1 ccm Alkohol, das sind 2,2 mg pro Kilo Körpergewicht, auf 2 ccm. gebracht durch Zusatz von Wasser, intravenös. Die Injection erfolgt in die vena jugularis. Bei derselben zeigt das Thier nicht die geringste Reaction; losgelassen ist es munter.

1 Uhr 10 Min. Nach wiederholtem Maullecken Erbrechen, der kurz vorher gelassene Urin enthält kein Eiweiss. Der Hund ist matt,

3 Uhr. Harte dunkle Faeces werden ausgestossen. Bis zum Abend erfolgt noch eine feste Ausleerung, nimmt keine Nahrung, der Urin am Abend normal, d. h. eiweissfrei. Nachts Durchfall, etwas blutig, der Hund ist sehr matt.

1. IV. 1 Uhr. Entleerung gelben, theils blutigen Schleimes bei starkem Drängen.

Im Urin ist kein Eiweiss enthalten.

Der Hund nimmt keine Nahrung, leckt viel Wasser und ist unsicher auf den Füssen, d. h. die Hinterfüsse sind paretisch, kein Erbrechen. Der Urin ist ohne Eiweiss.

2. IV. Der Hund hat mehrere Entleerungen von meist blutigem Schleim (von brauner Farbe), nimmt keine Nahrung und hat starken Durst.

3. IV. Wiederholte Entleerungen von stark blutigem Schleim. Der Urin enthält kein Eiweiss.

4. IV. Das Thier ist in der Nacht krepirt.

Section: Gewicht des stark abgemagerten steifen Kadavers: 3700 gr; also wir haben eine Differenz von 800 gr. Die Injectionsstelle ist verheilt Magen und Darm sind mit blutigem Schleim gefüllt. An der grossen Curvatur schwarze Verfärbung. Die Schleimhaut des Dünndarms ist stark geschwellt und fleckig geröthet, die Follikel sind geschwellt. Der Dickdarm ist normal, die Leber ist blutreich, weich. Die Gallenblase ist gefüllt mit dunkler fadenziehender Galle. In der Blase findet sich mässig viel Urin, der kein Eiweiss enthält. Die Nieren sind etwas hyperämisch. Der frisch untersuchte Darminhalt

zeigt unter dem Mikroskop Epethelien, ganze Zotten und Blut. Das mikroskopische Präparat zeigt Blutaustritt neben den Magengefässen.

### Versuch XI.

Ein Hund von 6 Kilo Gewicht erhält 15 mg Podophillotoxin als 1 %ige alkoholische Lösung mit 2 ccm Wasser verdünnt in die Halsvene; das sind 2,5 mg Podophyllotoxin-Parke pro Kilo Körpergewicht.

Er bleibt ganz munter nach der Injection. Nach $1^1/_2$ Stunden Erbrechen, nach einer weitern Stunde feste Ausleerung. Nachts wiederholtes Erbrechen und Durchfall.

8. IV. Der Hund ist matt, hat blutigen Durchfall, frisst nicht und hat grossen Durst.

9. IV. Das Thier hat blutigen Durchfall, doch hat es Nahrung genommen.

10. IV. Status idem.

11. IV. Status idem, seltene Stühle.

12. IV. Der Hund erholt sich; der Stuhl ist von fester Consistens.

13. IV. Der Stuhl ist normal.

14. IV. Das Thier ist ganz gesund.

16. IV. b. h. Der Hund wiegt 5400 gr und erhält 22 mg Pod.-Parke als 1 % alkoholische Lösung mit ebensoviel 1 % Boraxlösung verdünnt, subcutan. Das sind also 4 mg Podophyllotoxin pro Kilo Körpergewicht. Nach $1^1/_2$ Stunden Erbrechen, dann fester Stuhl. Nachts erfolgt blutiger Stuhl und Exitus letalis.

Section: Die Magenschleimhaut ist stark geröthet, der Dünndarm oben haemorrhagisch entzündet. Die andern Organe sind unverändert. Der frisch untersuchte Darminhalt zeigt unter dem Mikroskop, dass reichlich Epithel sowie ganze Zotten abgestossen sind. Ausserdem ist viel Blut da.

Das gehärtete Darmpräparat zeigt stark gefüllte Gefässe, mangelndes Epithel der Zotten und im Lumen Blut. Die Enden der Zotten sind theils abgestossen.

### Versuch XII.

12. IV. Ein junger Hund von 2500 gr erhält subcutan in die rechte Seite 1 ccm der alkoholischen 1 %igen Pod.-Parke-Lösung, welche $\overline{aa}$ partes aequales mit 1 % Boraxlösung gemischt ist, also 10 mg im ganzen oder 4 mg Pod. pro Kilo Körpergewicht. Der Alkohol ist durch Erwärmen ausgetrieben.

Nach 6 Stunden erfolgt fester Stuhl.

13. IV. Das Thier ist ganz munter und durchaus gesund.

14. IV, $^1/_2$6 Uhr. Der Hund erhält $1^1/_2$ ccm Pod.-Parke-Lösung subcutan, das sind im ganzen 30 mg Podophyllotoxin, resp. 12 mg pro Kilo.

15. IV. Das Thier ist in der Nacht krepirt, nachdem es blutigen, profusen Durchfall gehabt hat.

Section: Die Magenschleimhaut ist geröthet. Der Darm ist mit blutigem Schleim gefüllt. Der obere Theil des Dünndarmes ist diffus geröthet und von Haemorrhagien bedeckt, die weiter nach unten weniger zahlreich werden. Die Follikel sind geschwellt. Der Blind-

darm ist geröthet, der Dickdarm fleckig geröthet. Die übrigen Organe sind unverändert. Der Darminhalt zeigt unter dem Mikroskop zahllose Epithelien und eine Menge Zotten, mit prall gefüllten Gefässen, ausserdem Blut.

Der Urin enthält kein Eiweiss. Die Gallenblase ist mässig gefüllt.

Im Blut ist kein Methaemolglobinspectrum nachweisbar.

### Versuch XIII.

16. IV, 6 Uhr. Eine Katze von c. 3000 gr erhält $^1/_4$ ccm 2%iger Podophyllotoxinlösung also 5 mg Podophyllotoxin mit ebenso viel 1%iger Boraxlösung gemischt, subcutan, das sind 1,7 mg pro Kilo. Es tritt kein Erbrechen ein. In der Nacht ist blutiger Stuhl gewesen.

17. IV. Die Hatze hat keinen Stuhl, kein Erbrechen, häufigen Singultus und dazwischen Zittern des Körpers, der Gang ist unsicher, die hinteren Extremitäten sind paretisch, die Mattigkeit ist gross.

18. IV. Status idem.

Um 3 Uhr. Exitus letalis; die Section ergiebt nichts typisches: die Magendarmschleimhaut ist sehr blass. Der Darm ist fast leer, enthält hein Blut. Es muss sich hier also um eine Flächenblutung durch Diapaedese gehandelt haben.

### Versuch XIV.

21. IV, 1 Uhr. Eine Katze von 1700 gr erhält 5 mg Pod.-Parke in $^1/_2$ ccm Alkohol mit $^1/_2$ ccm Boraxlösung gemischt sucutan, d. h. 3 mg pro Kilo. Nach 2 Stunden Erbrechen, $^1/_2$ Stunde später fester Stuhl.

4 Uhr. Die Katze ist matt, schwach auf den Hinterbeinen, zittert.

6 Uhr. Wiederholte flüssige farblose Stühle, das Thier kann nicht mehr stehen.

7 Uhr. Dar Thier ist im Verenden.

$7^1/_2$ Uhr. Die Katze wird entblutet. Im Blut ist kein Met-Hb-Spectrum nachweisbar.

Section: Magendarmschleimhaut normal, blass. Niere sehr blass, Kapsel ungemein leicht ablösbar.

### Versuch XV.

10. V, 10 Uhr. Eine Katze von 3 Kilo Gewicht erhält 5 mg Podophyllotoxin, also 1,7 mg pro Kilo, in 2%iger alkoholischer Lösung, verdünnt mit 1 ccm 1%iger Boraxlösung, subcutan.

Nach 2 Stunden Erbrechen, bald darauf Stuhl, eine halbe Stunde später blutige Diarrhoe. Es treten bald Schwäche und Parese der Hinterbeine auf.

Um 6 Uhr ist das Thier sehr matt und verendet in der Nacht, nach blutigem Durchfall. Bei der Section zeigt sich der Dünndarm stark geröthet, mit Haemorrhagien. Der Dickdarm ist fleckig geröthet.

Die übrigen Organe geben keinen auffallenden Befund.

Zwei weitere Versuche gaben ein ähnliches Bild. Bei den Versuchen an der Katze war es mir auffallend, dass nicht in allen Versuchen die typischen Magendarmerscheinungen auftraten. Es muss die Todesursache also wohl in einer anderweitigen Wirkung des Mittels zu suchen sein. Ueber die Art und den Ort dieser Wirkung kann ich mir blos Vermuthungen erlauben, doch hoffe ich im Laufe späterer Untersuchungen mir hierüber Klarheit verschaffen zu können.

Bei Application per os erhielt ich bei einer Katze von 3 Kilo nach 5 mg gar keine Wirkung, nach 10 mg Erbrechen, geringen Durchfall, doch blieb das Thier gesund.

### Versuch XVI.

9. IV. Ein Igel, den ich auf 450–500 gr. schätze, erhält abends 20 gtt einer 1%igen alkoholischen Podophyllotoxinlösung zu seiner Milch, das sied 3,5 mg. Er frisst sie auf.
10. IV. Er erhält 20 gtt Podophyllotoxin zur Milch.
11. IV. „ „ 20 gtt „ „ „
12. IV. „ „ 30 gtt „ „ „
13. IV. „ „ 30 gtt „ „ „
14. IV. Der Igel hat in der Nacht breiigen Stuhl gehabt und erhält 1 ccm Podophyllotoxinlösung, also 10 mg. Er verweigert die Nahrungsaufnahme.
15. IV erhält 30 gtt, also 4,8 mg Podophillotoxin zur Milch.
16. IV „ 30 gtt, „ „ „ „ „
17. IV „ 30 gtt, „ „ „ „ „
18.—30. erhält kein Podophyllotoxin.
1. V erhält 30 gtt Podophyllotoxinlösung.
3. V „ 30 gtt „
4. V „ 40 gtt „
5. V erhält 10 mg Pod. in $^1/_2$ ccm Alkohol + $^1/_2$ ccm 1%iger Boraxlösung subcutan.
12. V. Das Thier ist matt und stirbt in der Nacht.
13. V. Section: Im Magen und Dünndarm Blutgerinnsel, die fest an der Schleimhaut haften. Nach Entfernung derselben sind kleine Geschwüre zu sehen. In der Harnblase 7 ccm Harn.

Das Thier hat also eine relativ hohe Dosis des Giftes vertragen und ist erst nach 20 mg pro Kilo umgekommen.

### Versuch XVII.

19. III. Ein Igel von c. 500 gr. erhält 6 mg Podophyllotoxin-Merck in alkoholischer Lösung zur Milch, die er frisst. Er reagirt nicht.

20. III. Er erhält 10 mg Podophyllotoxin, frisst aber nicht. Vom 21. III—3. IV erhält er weiter kein Podophyllotoxin. Am 3. IV ist er sehr matt, hat keinen Durchfall, hat auch keinen gehabt.

Am 4. IV krepirt der Igel.

Die Section ergiebt im Magen kleine Geschwüre, die mit schwarzem Schorf bedeckt sind. Im Uebrigen siud alle Organe unverändert.

Der Igel, der gegen manche Gifte unempfindlich ist, erliegt dem Podophyllotoxin also nach 6—10 mg. Und zwar geht er infolge localer Wirkung des Podophyllotoxin, an Geschwüren im Magen, zu Grunde, ohne dass eine deutliche purgirende Wirkung bemerkbar gewesen wäre.

Kontrollversuche mit subcutaner Injection von Boraxläsung zeigten gar keinen Einfluss auf die Versuchsthiere, sowohl Hunde wie Katzen.

### Versuch XVIII.

Eine junge Hündin von 2 Kilo Gewicht erhält 20 mg Pikropodophyllin, gelöst in 5 ccm heissem Olivenöl, noch heiss subcutan. Es erfolgt kar keine Wirkung. Nach 2 Tagen erhält dasselbe Thier 12 mg Pikropodophyllin, gelöst in 6 ccm Alkohol intravenös. Es folgt ein schwerer Alkoholrausch doch sonst ist keine Spur von einer Wirkung wahrnehmbar.

Diesen Versuch wiederholte ich an einem anderen Hunde, sowie an 2 Katzen. Der Erfolg war derselbe.

Durch die alkoholischen Körpersäfte wird eben das Pikropodophyllin ausgefällt, wie Neuberger angiebt. Diese Eigenschaft des Pikropodophyllin lässt sich beim Nachweiss der Ausscheidung des Podophyllotoxin verwerthen. Denn erhalte ich die chemischen Reactionen, das zum physiologischen Nachweis benutzte Thier bleibt aber leben, so kann man annehmen, dass das Podophyllotoxin im Organismus zersetzt wurde und als Pikropodophyllin zur Ausscheidung kam, stirbt das Versuchsthier aber und, Krankheitsverlauf sowie Sectionsbefund weisen auf Podophyllo toxinvergiftung, so ist damit der Beweis geliefert, dass das Podophyllotoxin als solches, unzersetzt wirkte und ausgeschieden wurde.

Bei zwei Hunden, welche kleine Dosen von 1,0—1,2 mg Podophyllotoxin-Parke pro Kilo erhalten hatten trat leicht la-

xirende Wirkung ein. Die Section der durch Chloroform getödteten Thiere ergab keine pathologischen Verhältnisse.

## Wirkung auf die Peristaltik.

Um die Wirkung des Podophyllotoxins auf die Darmbewegung beobachten zu können, stellte ich zwei Versuche im Wärmkasten, am curarisirten Hunde an.

### Versuch XIX.

Eine Hündin von 2100 gr. wird tracheomirt, curarisirt und künstlich respirirt, darauf laparatomirt und in den Wärmekasten gelegt. T. bedeutet die Zeit und P. die Zahl der Pulsschläge in der Minute.

| T. | P. | Bemerkung. |
|---|---|---|
| 11 Uhr 40′ | 160 | Das Thier in den Kasten gelegt, befindet sich in der Höhe der Verdauung. Lymphgefässe gefüllt, Darm ruhig, Puls an den Darmgefässen zählbar. |
| 55′ | | 10 mg Pod-Parke in 1 ccm Alkohol $\overline{aa}$ mit 1%-iger Boraxlösung intravenös gegeben; gleich darauf in verschiedenen Dünndarmschlingen peristaltische Bewegungen. |
| 12 Uhr 5′ | 150 | Hier und da immer wieder Bewegungen in den Dünndarmschlingen. |
| 10′ | 160 | Darm ruhig. |
| 20′ | 160 | Ab und zu bewegt sich eine Dünndarmschlinge. |
| 30′ | 170 | Darm ruhig, nur ab und zu geringe peristaltische Bewegungen. |
| 33′ | | Die Dünndarmschlingen machen stärkere peristaltische Bewegungen, auch an der pars pylorica des Magens Peristaltik wahrnehmbar. |
| 35′ | 160 | Pylorustheil des Magens hat kräftige Peristaltik. Füllung der Lymphgefässe nimmt zu. |
| 140′ | | Viermal in der Minute geht eine peristaltische Bewegung von der Mitte des Magens aus und setzt sich auf den Dünndarm fort. |
| 45′ | 160 | Fünfmal in der Minute peristaltische Bewegung vom Magen ausgehend. |
| 55′ | 160 | Status idem. |
| 1 Uhr 5′ | 170 | Peristaltik wie vorher. Die Injection der Darmgefässe nimmt zu. |
| 15′ | 164 | Status idem. |
| 25′ | 160 | Status idem. |
| 30′ | 160 | Peristaltik des Magens sehr kräftig 4—5 mal in der Minute. |

| T. | P. | Bemerkung. |
|---|---|---|
| 40′ | 160 | Status idem. |
| 50′ | 160 | Peristaltik des Magens sehr kräftig 3—4 mal in der Minute. bei der cardia beginnend; dazwischen eine antiperistaltische Bewegung. |
| 2 Uhr 0′ | 160 | Status idem. |
| 3′ | | Eine peristaltische Bewegung in der Minute, dazwischen antiperistaltische Bewegungen. |
| 5′ | 160 | Magen wie vorher; im Dünndarm kräftige Bewegung. |
| 10′ | | Magen ruhig, Darm bewegt. |
| 15′ | 160 | 2 peristaltische Bewegungen des Magens in der Minute im Dünndarm starke Peristaltik. |
| 18′ | 0 | Im Magen und Darm Peristaltik. Exitus. |

Sofort die Section vorgenommen: Magen gefüllt, ebenso der Darm. Schleimhaut des Magens geröthet, der obere Theil des Dünndarms sehr stark geschwellt und geröthet. Ecchymosen nur gleich am Pylorus. Im Blut kein Methaemoglobin nachweisbar.

## Versuch XX.

Eine Hündin von 2000 gr. welche 24 Stunden gehungert hat erhält 10 mg Podophyllotoxin-Parke in 1 ccm Alkohol ää partes aequales mit 1%-iger Boraxlösung, subcutan in die rechte Seite.

11 Uhr 35 Min.: Einmaliges Erbrechen, gleich darauf wird das Thier, tracheotomirt, curarisirt, künstlich respirirt und laparatomirt und sofort in den Wärmekasten gelegt.

| T. | P. | Bemerkung. |
|---|---|---|
| 12 Uhr 0′ | 160 | Die Darmgefässe sind stark injicirt. Im Darm ist ganz geringe Peristaltik. |
| 10′ | 170 | Der Darm ist absolut ruhig (leichte antiperistaltische Bewegung des Magens). |
| 20′ | 170 | Der Darm ist ruhig. |
| 24′ | 170 | Leichte antiperistaltische Bewegung des Magens. |
| 30′ | 160 | Keine Peristaltik. |
| 40′ | 170 | Der Darm ist ruhig. |
| 45′ | 170 | Leichte Peristaltik der Dünndarmschlingen. |
| 1 Uhr 0′ | 180 | Keine deutlichen Darmbewegungen wahrnehmbar. |
| 10′ | 170 | Darm ruhig. Die Injection der Gefässe hat noch zugenommen. |
| 20′ | 170 | Geringe peristaltische Bewegung von Magen und Dünndarmschlingen. |
| 30′ | 160 | Darm fast absolut ruhig. |
| 40′ | 170 | Status idem. |
| 47′ | | Plötzlicher Stillstand der Respiration. |

Bei der gleich vorgenommenen Section finde ich den Magen leer, den Darm gefüllt mit blutuntermischtem Koth. Im Dickdarm wenig Beimengung von Blut, aber im Dünndarm reichlich Blut. Die Dünndarmschleimhaut geschwollen und stark geröthet, mit zahlreichen Haemorrhagien Auch im Dickdarm einzelne Ecchymosen.

Meinen Erwartungen nicht entsprechend zeigten die beiden letzten Versuche, dass durch das Podophyllotoxin die Peristaltik des Darmes durchaus nicht angeregt wird. Im Versuch XIX. sind etwas stärkere Darmbewegungen zu beobachten, doch erklären sich diese vollkommen dadurch, dass das Versuchsthier sich auf der Höhe der Verdauung befindet. Der Versuch wurde durch den Tod des Thieres leider früher abgebrochen als mir lieb war. Um das Thier nach begonnener Wirkung des Podophyllotoxins beobachten zu können, gab ich dem nächsten Versuchsthier das Mittel einige Zeit bevor ich es curarisirte und für den Wärmekasten vorbereitete. Um keine, durch die Verdauung hervorgerufene Darmbewegung zu haben, hatte ich dem Thier 24 Stunden keine Nahrung geben lassen. Erst nachdem sich die Wirkung des Giftes durch eintretendes Erbrechen dokumentirte, begann ich die eigentliche Beobachtung. Auch in diesem Versuch fand ich absolut keine Erhöhung der Darmperistaltik.

Aus diesen beiden Versuchen ergiebt sich erstens, dass das Podophyllotoxin bei Application ins Blut oder subcutan, ganz abgesehen von seiner Wirkung auf den Darm, giftig ist und whhrscheinlich durch Lähmung des Athemcentrums bei nicht curarisirten Thieren, bei curarisirten durch Lähmung des Herzens tödtet. Zweitens ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass das Podophyllotoxin nicht zu denjenigen Abführmitteln gehört, welche lediglich durch Vermehrung der Darmperistaltik wirken, denn ich bekam bei den Versuchen überhaupt keine Vermehrung der Peristaltik zu sehen. Das Mittel gehört vielmehr zu den scharfen Abführmitteln, welche die Darmschleimhaut entzündlich reizen und lediglich dadurch, also indirekt abführend wirken. Man darf annehmen, dass diese indirekte Wirkung sich bei längerer Dauer des Versuches sowohl in einer Sekretionsanregung als in seiner Vermehrung der Peristaltik ausspricht. Wäre die Vermehrung der Sekretion das primäre, so hätte ich bei obigen

Versuchen in ähnlicher Weise wie Flemming [18]) den Darm mit wässrigem Inhalt gefüllt finden müssen.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Beobachtungen zusammen, so finde ich, dass das Podophyllotoxin binnen $1^1/_2$—2 Stunden Erbrechen, meist nach vorangegangener Salvivation, bewirkt. Etwa $^1/_2$ Stunde nach dem Erbrechen tritt, häufig normale Defäkation ein, der bald Diarrhoe folgt. Schon die nächsten Ausleerungen sind mit Blut gemischt, um später nur blutigen Schleim, auch wohl reines Blut zutage zu befördern.

Gleichzeitig mit den schweren Krankheitserscheinungen von Seiten des Verdauungstractus treten grosse Schwäche, auch wohl Parese der hinteren Extremitäten Apathie und Zittern des ganzen Körpers auf. Der Appetit fehlt, es besteht aber heftiger Durst. Bei länger dauernder Krankheit findet starke Abmagerung statt, auch wenn das Thier sich wieder erholt. Der Tod tritt nicht bei allen Thierarten in gleicher Weise ein, sondern bei Katzen unter Umständen schon vor dem Zustandekommen erschöpfender Durchfälle durch centrale Lähmung, während bei Hunden stets erst erschöpfende Durchfälle und dann Parese und Tod durch Erschöpfung eintritt. Die Section ergiebt hochgradige Entzündung des Darmrohres, mit zahlreichen Hämorrhagien, auch Flächenblutungen. Die Erscheinungen sind am stärksten im Dünndarm, besonders im Anfangstheil desselben. Der Dickdarm ist meist fleckig geröthet. Der Magen ist nicht immer betheiligt, meist nur nach sehr hohen Dosen. Ich will darauf hinweisen, dass ich das Mittel nur subcutan oder intravenös applicirt habe; ausser bei den Kaninchen und Igeln, wo es auch per os zur Verwendung gelangte. Von Seiten der andern Organe ist zu bemerken, dass sich öfters Hämorrhagien in den Nieren fanden, auch der Herzmuskel war mehrmals mit einzelnen Hämorrhagien versehen. Einigemal zeigte die Lunge pneumonische Erscheinungen, die ich beim Kaninchen aber auf Asspiration beziehe. Die Leber war unverändert und eine Zunahme der Galle nicht zu bemerken. An der Applicationsstelle fand ich mehrmals Abscedierung. Bei nur leicht laxirend wirkenden Gaben habe ich weder von Seiten des Darmes noch eines der andern Organe

irgend welche Beizerscheinungen gefunden. Im Blut der vergifteten Thiere war kein Met. Hb. nachweisbar.

Die tödtliche Dosis betrug bei Hunden 2,2 bis 4,0 mg pro Kilo Körpergewicht. Die Verschiedenheit der Dosirung hängt von der Raçe des Thieres ab, indem zarterer Raçe angehörende Hunde, wie der Mops, schon nach 2,2 mg pro Kilo zugrunde gehen, während ein simpler kräftiger Hund sich noch nach 3 mg pro Kilo gut erholt, und erst 4 mg absolut sicher tödten. Für die Katze beträgt die tödtliche Dosis 5 mg oder 1,7 mg pro Kilo Körpergewicht. Ein Igel stirbt nach 6 mg. Für das Kaninchen ist die wirksame Dosis schwer zu bestimmen, sie scheint sehr hoch zu sein.

Als therapeutisch verwerthbare, laxirende Dosis für den Hund sind 1,0—1,5 mg pro Kilo zu verwerthen.

Für die Katze ist das Podophyllotoxin subcutan therapeutisch nicht zu verwerthen, da bisweilen vor Eintritt einer deutlich laxirenden Wirkung schwere Allgemeinerscheinungen und Exitus letalis eintraten.

Unter dem Mikroskop fand ich im Darminhalte viel Blut, massenhaft Epithelien und auch ganze Zotten, die prall gefüllt waren.

Am gehärteten Präparat liess sich Mangel des Epithels der Zotten, Fehlen ihrer Enden, auch völlige Nekrose der Darmschleimhaut erkennen. Die Darmgefässe zeigen auf dem Querschnitt starke Füllung.

In den Nieren fand ich Hämorrhagien beginnende Glomerulonephritis und parenchymatöse Nephritis, obgleich ich im Urin niemals habe Eiweiss finden können. Die Nephritis muss also wohl erst kurz vor dem Tode eingetreten, oder so acut verlaufen sein, dass kein Urin mehr secernirt wurde.

Im Herzmuskel auch mikroskopisch Blutaustritte zu finden.

Bei medicinalen Dosen war auch mikroskopisch keine Veränderung der Organe nachweisbar.

## Versuche am Williams'schen Froschherzen.

Der Apparat ist mit 50 ccm. normaler Blutmischung d. h. 3 Theilen Blut und 2 Theilen physiologischer Kochsalzlösung, gespeist. In den Protocollen heisst T. die Zeit, P. die Contractionsfrequenz des Herszens pro Minute und Q die Menge des in einer Minute durch den Apparat getriebenen Blutes.

### Versuch XXI.

Zur Durchströmungsflüssigkeit ist frisches defibrinirtes Rinderblut genommen. Das Gift wird in 2%-iger alkoholischer Lösung zugesetzt. 1 ccm der Lösung hat 60 Tropfen.

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 12 h. 21 | 52 | 6,6 | Normal. |
| 23 | 52 | 7,0 | |
| 25 | 51 | 7,2 | |
| 27 | 51 | 7,6 | |
| 29 | 49 | 8,0 | |
| 31 | 49 | 7,4 | |
| 33 | 50 | 7,7 | |
| 37 | 48 | 7,8 | |
| 38 | | | Zusatz von 7 gtt = 0,0023 Podophyllotoxin zu 50,0 ccm Blutmischung. |
| 40 | 46 | 8,4 | |
| 42 | 31 | 5,2 | Unregelmässig, so dass Blut vorbeigepresst wird. |
| 44 | 30 | 6,5 | |
| 45 | 50 | 8,0 | |
| 47 | 48 | 9,0 | Regelmässiger. |
| 49 | 47 | 9,0 | |
| 50 | 45 | 9,5 | |
| 52 | 43 | 9,5 | |
| 54 | 41 | 9,5 | |
| 56 | 40 | 9,5 | |
| 58 | 40 | 9,6 | |
| 60 | 39 | 9,6 | |
| 1 h. 2 | 37 | 9,5 | |
| 4 | 37 | 9,7 | |
| 6 | 36 | 9,7 | |
| 8 | 35 | 9,5 | |
| 15 | 35 | 9,6 | |
| 17 | 34 | 10,0 | |
| 23 | 34 | 9,3 | |
| 25 | 35 | 9,4 | |

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 1 h. 27 | 35 | 9,4 | |
| 29 | 35 | 9,0 | |
| 31 | 34 | 9,2 | |
| 33 | 34 | 9,0 | |
| 35 | 34 | 9,2 | |
| 37 | 33 | 9,0 | |
| 39 | 34 | 9,0 | |
| 41 | 34 | 9,0 | |
| 43 | 34 | 9,0 | |
| 45 | 35 | 9,0 | |
| 47 | 34 | 9,0 | |
| 49 | 34 | 9,2 | |
| 51 | 35 | 9,2 | |
| 53 | 34 | 9,2 | |
| 55 | 34 | 9,2 | |
| 57 | 35 | 9,2 | |
| 59 | 35 | 9,0 | |

Dauer des Versuches $1^1/_2$ Stunden. Concentration des Giftes 1 : 22000.

Gleich nach Zusatz des Giftes gehen Frequenz und Arbeitsleistung herab, letztere um bald bedeutend zu steigen, erstere bleibt geringer. Doch will ich diese Erscheinung nicht dem Podophyllotoxin zusprechen, da sie durch die folgenden 9 Versuche nicht bestätigt wird. Ich lasse einige Protocolle folgen.

### Versuch XXII.

Als Zusatz wird 1%ige alkoholische Lösung des Podophyllotoxin-Parke benutzt.

Williams' Froschherz mit 50 ccm frischem Hundeblut 3 : 2. Kochsalzlösung.

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 4 h. 36 | 56 | 2,5 | |
| 38 | 58 | 2,5 | |
| 40 | 65 | 2,5 | |
| 42 | 64 | 2,4 | |
| 44 | 63 | 2,6 | |

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 4 h. 46 | 55 | 3,8 | |
| 48 | 56 | 3,7 | |
| 50 | 51 | 4,1 | |
| 52 | 52 | 3,5 | |
| 54 | 51 | 4,3 | |
| 56 | 50 | 4,9 | |
| 58 | 50 | 4,6 | |
| 57 | | | Zusatz von 7 Tropfen Podophyllotoxin-Parke = 0,00116. |
| 60 | 48 | 4,9 | |
| 5 h. 2 | 48 | 5,0 | |
| 4 | 47 | 4,6 | |
| 6 | 49 | 4,5 | |
| 8 | 47 | 4,5 | |
| 10 | 49 | 4,6 | |
| 12 | 48 | 4,5 | |
| 14 | 46 | 4,4 | |
| 16 | 49 | 4,0 | |
| 18 | 48 | 4,0 | |
| 20 | 48 | 4,4 | |
| 22 | 46 | 4,5 | |
| 24 | 45 | 4,7 | |
| 26 | 44 | 4,8 | |
| 28 | 46 | 4,6 | |
| 30 | 45 | 4,5 | |
| 33 | 45 | 4,6 | Zusatz von 3 gtt Pod.-Parke = 0,00049. |
| 35 | 44 | 4,5 | |
| 37 | 44 | 4,6 | |
| 39 | 42 | 4,5 | |
| 41 | 42 | 4,4 | |
| 43 | 42 | 4,2 | |
| 45 | 41 | 4,5 | |
| 47 | 41 | 4,0 | |
| 49 | 41 | 4,2 | |
| 51 | 40 | 4,0 | |
| 53 | 40 | 3,8 | |
| 55 | 43 | 2,5 | Unregelmässig. |
| 57 | 43 | 2,6 | ,, |
| 59 | 44 | 2,1 | ,, |
| 6 h. 1 | 44 | 2,0 | |
| 3 | 45 | 1,9 | Unregelmässig. |
| 5 | 44 | 1,6 | Regelmässig. |
| 7 | 45 | 1,4 | |
| 9 | 44 | 1,2 | |
| 11 | 44 | 1,0 | |
| 13 | 40 | 1,0 | Unregelmässig. |

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 6 h. 15 | 40 | 1,0 | |
| 17 | 38 | 1,0 | |
| 19 | 37 | 0,8 | |
| 22 | 37 | 0,7 | Zusatz von 3 Tropfen Pod.-Parke = 0,00049. |
| 24 | 37 | 0,6 | |
| 26 | 36 | 0,6 | |
| 28 | 31 | 0,5 | |
| 30 | 28 | 0,4 | |
| 32 | 26 | 0,4 | |
| 34 | 23 | 0,3 | |
| 36 | 23 | 0,4 | |
| 38 | 22 | 0,4 | |
| 40 | 18 | 0,4 | |
| 42 | 19 | 0,3 | |
| 44 | 17 | 0,2 | |
| 46 | 19 | 0,2 | |
| 48 | 20 | 0,2 | |
| 50 | 18 | gtt 3 | |
| 52 | 17 | gtt 2 | |
| 54 | 17 | gtt 2 | |
| 56 | 19 | gtt 2 | |
| 60 | 18 | gtt 1 | |

Es sind also im ganzen 0,00214 Pod.-Park. zugesetzt d. h. 0,0042 : 100,0 also Concentration 1 : 25000. Dauer des Versuches 2 Stunden. Keine Wirkung zu bemerken.

### Versuch XXIII.

Als Zusatz wird 2%-ige alkoholische Lösung des Pod.-Park. benutzt. Dauer des Versuches 1 St. 40 Min.

W. Froschherz mit 50 ccm Hundeblut im Verhältniss von 3 : 2 Kochsalzlösung.

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 10 h. 50 | 39 | 3,0 | |
| 58 | 39 | 3,3 | |
| 60 | 39 | 3,0 | |
| 11 h. 3 | 39 | 3,4 | |

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 11 h. 7 | 42 | 3,0 | |
| 15 | 47 | 2,5 | |
| 17 | 48 | 2,6 | |
| 19 | 46 | 2,5 | |
| 21 | 46 | 2,5 | |
| 26 | 46 | 2,6 | Zusatz von 6 Tropfen Pod-Parke = 0,00198. |
| 28 | 46 | 2,5 | |
| 30 | 44 | 2,4 | |
| 32 | 44 | 2,9 | |
| 34 | 43 | 2,6 | |
| 36 | 43 | 2,6 | |
| 38 | 42 | 2,9 | |
| 40 | 41 | 2,9 | |
| 42 | 41 | 2,8 | |
| 44 | 40 | 2,7 | |
| 46 | 41 | 3,2 | |
| 48 | 40 | 3,0 | |
| 50 | 41 | 3,2 | |
| 52 | 40 | 3,2 | |
| 54 | 40 | 3,3 | |
| 56 | 40 | 3,3 | |
| 58 | 39 | 3,4 | |
| 60 | 39 | 3,4 | |
| 12 h. 2 | 38 | 3,0 | |
| 4 | 36 | 2,7 | |
| 6 | 37 | 2,9 | |
| 8 | 37 | 2,9 | |
| 10 | 37 | 2,9 | |
| 13 | 37 | 2,8 | Zusatz von 3 Tropfen Pod-Parke = 0,00098. |
| 15 | 36 | 2,5 | |
| 17 | 37 | 2,5 | |
| 19 | 37 | 2,5 | |
| 20 | 37 | 2,4 | |
| 23 | 37 | 2,4 | |
| 25 | 37 | 1,9 | |
| 27 | 38 | 1,8 | |
| 29 | 38 | 1,4 | |
| 31 | 37 | 1,1 | |
| 35 | 36 | 0,6 | |

Im ganzen 0,0029 Pod zugesetzt = 0,0058 : 100,0 = 1 : 17000 keine Einwirkung zu constatiren.

## Versuch XXIV.

W. Froschherz mit Katzenblut Zusatz von 2% alkoh. Lösung v. Pod.-Parke.

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 10 h. 30 | 46 | 6,0 | |
| 38 | 44 | 6,0 | |
| 40 | 45 | 5,8 | |
| 42 | 45 | 6,2 | |
| 45 | 42 | 6,3 | Zusatz von 7 gtt Pod.-Parke 0,00233. |
| 47 | 42 | 6,9 | |
| 49 | 41 | 7,0 | |
| 51 | 38 | 6,5 | |
| 53 | 36 | 6,8 | |
| 55 | 36 | 7,0 | |
| 57 | 36 | 6,5 | |
| 59 | 36 | 6,4 | |
| 11 h. 1 | 37 | 6,2 | |
| 3 | 37 | 6,0 | |
| 5 | 37 | 6,1 | |
| 7 | 37 | 6,0 | |
| 10 | 37 | 5,8 | Zusatz von 15 gtt = 0,00499. |
| 12 | 36 | 6,0 | |
| 14 | 35 | 6,2 | |
| 16 | 33 | 5,8 | |
| 18 | 33 | 6,3 | |
| 20 | 31 | 6,9 | |
| 22 | 30 | 7,9 | |
| 24 | 29 | 6,4 | |
| 26 | 27 | 6,8 | |
| 28 | 28 | 6,6 | |
| 30 | 27 | 6,8 | |
| 32 | 27 | 4,1 | Unregelmässig. |
| 34 | 27 | 5,2 | |
| 36 | 26 | 4,6 | |
| 38 | 28 | 2,2 | Unregelmässig. |
| 40 | 29 | 1,8 | |
| 42 | 28 | 1,7 | |
| 44 | 28 | 1,7 | |
| 46 | 28 | 1,5 | |
| 48 | 28 | 1,8 | |
| 50 | 28 | 1,6 | |
| 12 h. 0 | 25 | 1,0 | |
| 30 | 23 | 1,0 | |
| 40 | steht | | |

Im ganzen 0,00732 Pod-Parke zugesetzt d. h. 0,0146:100,0 also Concentration 1 : 7500. Dauer des Versuches 2 Stunden. Keine Einwirkung bemerkbar.

### Versuch XXV.

Als Zusatz wird eine 2%-ige alkoholische Lösung des Pod-Parke benutzt. Rinderblut 3 : 2 Kochsalzlösung.

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 20 | 28 | 6,0 | |
| 22 | 27 | 7,1 | |
| 24 | 28 | 7,6 | |
| 26 | 28 | 7,4 | |
| 28 | 33 | 7,5 | |
| 30 | 35 | 5,0 | |
| 32 | 36 | 3,3 | |
| 34 | 36 | 7,2 | |
| 36 | 37 | 7,5 | |
| 38 | 38 | 7,6 | |
| 40 | 37 | 4,2 | |
| 42 | 37 | 4,0 | |
| 44 | 38 | 4,2 | |
| 46 | 37 | 4,3 | |
| 48 | 37 | 4,0 | |
| 49 | | | Zusatz von 7 gtt — 0,00233 Pod-Parke. |
| 51 | 36 | 4,2 | |
| 53 | 40 | 4,0 | |
| 55 | 44 | 4,5 | |
| 57 | 39 | 4,8 | |
| 59 | 38 | 4,9 | |
| 6 h. 1 | 37 | 3,0 | |
| 3 | 36 | 6,3 | |
| 5 | 37 | 6,2 | |
| 7 | 36 | 7,0 | |
| 9 | 36 | 6,9 | |
| 11 | 35 | 6,9 | |
| 13 | 36 | 7,0 | |
| 15 | 34 | 6,6 | |
| 17 | 35 | 6,6 | |
| 19 | 35 | 6,6 | |
| 21 | 36 | 6,8 | |
| 23 | 35 | 6,8 | |
| 25 | 35 | 6,8 | |
| 27 | 35 | 6,8 | |

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 6 h. 30 | 35 | 6,8 | Zusatz von 8 gtt Pod.-Parke = 0,00266. |
| 32 | 34 | 6,5 | |
| 34 | 33 | 6,5 | |
| 36 | 33 | 6,2 | |
| 38 | 33 | 6,5 | |
| 40 | 32 | 6,4 | |
| 42 | 32 | 5,5 | |
| 44 | 32 | 5,5 | |
| 46 | 31 | 4,9 | |
| 48 | 31 | 4,3 | |
| 50 | 31 | 3,7 | |
| 52 | 31 | 3,2 | |
| 55 | 31 | 2,8 | Zusatz v. 15 gtt Pod.-Parke = 0,00499. |
| 57 | 31 | 1,5 | |
| 59 | 19 | 1,9 | |
| 7 h. 1 | 16 | 2,0 | |
| 3 | 14 | 1,5 | |
| 5 | 11 | 1,0 | |
| 9 | 11 | 0 | |
| | | | Also Zusatz von im ganzen 0,00998 = 1 : 5000. |

Im ganzen ist 0,00998 Podophyllotoxin zugesetzt d. h. 1 : 5000, aber keine Einwirkung bemerkbar gewesen.

### Versuch XXVI.

Im Apparat frisches Rinderblut. Als Zusatz eine 2%-ige alkoholische Lösung von Podophyllot-Podwyssotzki, Originalpräparat, benutzt.

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 11 h. 20 | 54 | 5,0 | |
| 22 | 60 | 4,5 | |
| 24 | 55 | 4,4 | |
| 26 | 53 | 4,4 | |
| 28 | 53 | 4,5 | |
| 30 | 48 | 4,7 | |
| 31 | | | Zusatz 10 Tropfen = 0,00333. |
| 33 | 48 | 4,8 | |
| 35 | 48 | 5,1 | |

| T. | P. | Q. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 11 h. 37 | 47 | 5,0 | |
| 39 | 46 | 5,0 | |
| 41 | 43 | 4,9 | |
| 43 | 43 | 4,8 | |
| 45 | 43 | 4,7 | |
| 47 | 40 | 4,6 | |
| 49 | 42 | 5,0 | |
| 51 | 41 | 4,8 | |
| 53 | 41 | 5,0 | |
| 54 | | | Zusatz von 10 Tropfen = 0,00333. |
| 56 | 40 | 5,3 | |
| 58 | 40 | 5,2 | |
| 60 | 40 | 5,4 | |
| 12 h. 2 | 39 | 5,6 | |
| 4 | 38 | 5,5 | |
| 6 | 37 | 5,3 | |
| 8 | 37 | 5,5 | |
| 9 | | | Zusatz von 10 Tropfen = 0,00366. |
| 11 | 36 | 5,4 | |
| 13 | 36 | 5,3 | |
| 15 | 36 | 5,3 | |
| 17 | 36 | 5,0 | |
| 19 | 35 | 5,1 | |
| 21 | 35 | 5,2 | |
| 23 | 35 | 5,5 | |
| 25 | 34 | 5,5 | |
| 27 | 33 | 5,5 | |
| 29 | 33 | 5,5 | |
| 31 | 32 | 5,4 | |
| 51 | 32 | 5,0 | |
| 1 h. 20 | 27 | 4,6 | |
| 1 h. 50 | 10 | 1,8 | |

Der Versuch hat $2^1/_2$ Stunden gedauert zugesetzt ist Pod. 0,01. Keine Einwirkung bemerkbar. Concentration 1 : 5000.

Wir haben also keine Einwirkung auf das isolirte Froschherz; selbst bei einer Concentration von 1 : 5000 und über eine Stunde dauernder Einwirkung.

## Spectroskopische Untersuchung des Blutes.

Zu den spectroskopischen Untersuchungen benutzte ich Fläschchen mit planparallelen Wandungen. Zu 20 ccm Blut-

lösung resp. -mischung wurde die zu untersuchende Substanz hinzugefügt, das Fläschchen verkorkt und gut geschüttelt. Der Niederschlag der sich in der Blutmischung bildete, wurde vor der spectroskopischen Untersuchung in destillirtem Wasser aufgelöst, da beim einfachen Aufschütteln die Flüssigkeit zu trübe war um ein deutliches Bild zu geben. Der Inhalt der Fläschchen wurde auf makroskopisch, sowie auch spectroskopisch wahrnehmbare Veränderungen untersucht. Die Blutlösungen sowie Mischungen wurden durch Mischen von 1 Theil defibrinirten Blutes mit 100 Theilen destillirten Wassers resp. physiolog. Kochsalzlösung hergestellt. Ich nahm zu den Versuchen Rinder-, Hunde- und Katzenblut und setzte die zu prüfende Substanz gelöst in Alkohol, 1%iger Boraxlösung oder Wasser hinzu, in einer Concentration von 1,0—50,0 : 100000,0 = 1 : 2000—100000 Blutmischung oder -lösung. Jedesmal wurde ein Controllglas ohne jeden Zusatz und ein anderes mit Zusatz des Lösungsmittels der zu prüfenden Substanz, aufgestellt und zwar wurde der Zusatz des Lösungsmittels dem am stärksten vergifteten Fläschchen entsprechend, bestimmt.

### Versuch XXVII.

In diesen und den folgenden Versuchen wurde frisches defibrinirtes Rinderblut in oben angegebenem Verhältniss benutzt. 1 ccm zu 34 Tropfen gerechnet. Das Podophyllotoxin wurde in 1%iger Lösung zugesetzt.

№ 1 enthält 20 ccm Blutlösung: Controllglas.
2 dito mit Zusatz von 3 Tropfen Alkohol.
3 „ „ „ „ 1 Tr. Pod.-Lösung = 0,00029 = 1,45 : 100000,0
4 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00058 = 2,90 : 100000,0
5 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00087 = 4,35 : 100000,0

Nach 24 Stunden geben die Gläser Nr. 1—3 das gewöhnliche Oxyhaemoglobinspectrum, während Nr. 4 u. 5 das Methaemoglobinspectrum geben, der Niederschlag in Nr. 4 u. 5 ist bräunlich der in Nr. 1—3 roth. Die Blutkörperchen sind in keinem der Gläser aufgelöst.

### Versuch XXVIII.

№ 1 enthält 20 ccm Blutlösung: Controllglas.
2 dito mit Zusatz von 3 Tropfen Alkohol.
3 „ „ „ „ 1 Tr. Pod.-Lösung = 0,00029 = 1,45:100000,0
4 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00058 = 2,90:100000,0
5 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00087 = 4,35:100000,0

Nach 24 Stunden geben alle 5 Gläser das normale Oxyhaemoglobinspectrum.

### Versuch XXIX.

№ 1 enthält 20 ccm Blutmischung: Controllglas.
2 dito mit Zusatz von 8 Tropfen Alkohol.
3 „ „ „ „ $\frac{1}{5}$ Tr. Pod.-Lösg. = 0,00006 = 0,30:100000,0
4 „ „ „ „ $\frac{1}{2}$ „ „ „ = 0,00015 = 1,05:100000,0
5 „ „ „ „ 1 „ „ „ = 0,00029 = 1,45:100000,0
6 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00058 = 2,90:100000,0
7 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00087 = 4,35:100000,0
8 „ „ „ „ 4 „ „ „ = 0,00116 = 5,80:100000,0
9 „ „ „ „ 5 „ „ „ = 0,00145 = 7,25:100000,0
10 „ „ „ „ 6 „ „ „ = 0,00174 = 8,70:100000,0
11 „ „ „ „ 7 „ „ „ = 0,00203 = 10,15:100000,0
12 „ „ „ „ 8 „ „ „ = 0,00232 = 11,60:100000,0

Nach 24 Stunden geben die Gläser Nr. 1—5 das Oxyhaemoglobinspectrum, die übrigen aber das Methaemoglobinspectrum ausserdem erscheint der Niederschlag bräunlich, von Nr. 6—12 immer dunkler werdend. Die Blutkörperchen sind in keinem der Gläser aufgelöst.

### Versuch XXX.

№ 1 enthält 20 ccm Blutlösung: Controllglas.
2 dito mit Zusatz von 8 Tropfen Alcohol.
3 „ „ „ „ $\frac{1}{5}$ Tr. Pod.-Lösg. = 0,00006 = 0,30:100000,0
4 „ „ „ „ $\frac{1}{2}$ „ „ „ = 0,00015 = 1,05:100000,0
5 „ „ „ „ 1 „ „ „ = 0,00029 = 1,45:100000,0
6 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00058 = 2,90:100000,0
7 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00087 = 4,35:100000,0
8 „ „ „ „ 4 „ „ „ = 0,00116 = 5,80:100000,0
9 „ „ „ „ 5 „ „ „ = 0,00145 = 7,25:100000,0
10 „ „ „ „ 6 „ „ „ = 0,00194 = 8,70:100000,0
11 „ „ „ „ 7 „ „ „ = 0,00203 = 10,15:100000,0
12 „ „ „ „ 8 „ „ „ = 0,00232 = 11,60:100000,0

Nach 24 Stunden geben alle Gläser das $O^2Hb$-spectrum.

### Versuch XXXI.

№ 1 enthält 20 ccm Blutmischung.
2 mit Zusatz von 8 Tropfen Alcohol.
3 „ „ „ 3 gtt. Pod. Park. = 0,00049 = 2,49 : 100000,0
4 „ „ „ 4 gtt. „ „ = 0,00066 = 3,32 : 100000,0
5 „ „ „ 5 gtt. „ „ = 0,00083 = 4,15 : 100000,0
6 „ „ „ 6 gtt. „ „ = 0,00099 = 4,95 : 100000,0
7 „ „ „ 7 gtt. „ „ = 0,00116 = 5,81 : 100000,0
8 „ „ „ 8 gtt. „ „ = 0,00132 = 6,64 : 100000,0

Nach 20 Stunden bei 3—8 dunkler Bodensatz und Methaemoglobinspectrum. Die rothen Blutkörperchen nicht aufgelöst.

### Versuch XXXII.

Die zur Verwendung gelangende alkoholische Podophyllotoxinlösung ist von hier an 2%ig und zwar wird zu den Gläsern Nr. 3—5 eine Lösung des Pod.-Merck 1 ccm zu 60 Tropfen, zu den 3 folgenden des Pod.-Parkes und zu den 3 letzten eine Lösung des von Podwyssotzki dargestellten Originalpräparates, das Herr Prof. Dragendorff mir liebenswürdigst zur Verfügung stellte, hinzugesetzt.

№ 1 enthält 20 ccm Blutmischung.
2 dito mit Zusatz von 3 Tropfen Alcohol.
3 „ „ „ „ 1 Tr. Pod.-Lösg. = 0,00033 = 1,66 : 100000,0
4 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00066 = 3,33 : 100000,0
5 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00099 = 4,9 : 100000,0
6 „ „ „ „ 1 „ „ „ = 0,00033 = 1,66 : 100000,0
7 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00066 = 3,33 : 100000,0
8 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00099 = 4,9 : 100000,0
9 „ „ „ „ 1 „ „ „ = 0,00033 = 1,66 : 100000,0
10 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00066 = 3,33 : 100000,0
11 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00099 = 4,9 : 100000,0

Nach 24 Stunden geben alle vergifteten Gläser ausser Nr. 3, 6 u. 9 das Methaemoglobinspectrum, und haben bräunlichen Niederschlag; die rothen Blutkörperchen sind in keinem aufgelöst. Dieser Versuch wurde angestellt um die Wirkung der verschiedenen Präparate zu vergleichen.

### Versuch XXXIII.

In diesem Versuch wurde frisches defibrinirtes Hundeblut benutzt und als Zusatz für die Gläser Nr. 2 u. 3 Podophyllo-

toxin-Merck und für die Gläser Nr. 4—6 Pod.-Parke beides in 2%iger Lösung.

№ 1 enthält 20 ccm. Blutmischung
2 mit Zusatz von Alk. 3 Tropfen
3 „ „ „ „ 1 gtt. Pod.-L. Merck = 0,00033 = 1,66:100000,0
4 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,000999 = 4,99:100000,0
5 „ „ „ „ 1 „ „ „ = 0,00033 = 1,666:10000,0
6 „ „ „ „ 2 „ „ „ = 0,000606 = 3,33 :10000,0
7 „ „ „ „ 3 „ „ „ = 0,000999 = 4,99 :10000,0

Nach 24 Stunden in Nr. 3—7 bräunlicher Niederschlag, und Methaemoglobinspectrum. Der Niederschlag war in aq. dest. gelöst worden.

## Versuch XXXIV.

№ 1 enthält 22 ccm Blutmischung.
2 mit Zusatz von 8 gtt. Alkohol
3 „ „ „ 1 „ Pod.-Parke = 0,00033 = 1,65 : 100000,0
4 „ „ „ 2 „ „ „ = 0,00066 = 3,30 : 100000,0
5 „ „ „ 3 „ „ „ = 0,00099 = 4,95 : 100000,0
6 „ „ „ 4 „ „ „ = 0,00133 = 6,65 : 100000,0
7 „ „ „ 5 „ „ „ = 0,00166 = 8,30 : 100000,0
8 „ „ „ 0 „ „ „ = 0,00199 = 9,65 : 100000,0
9 „ „ „ 7 „ „ „ = 0,00233 = 11,65 : 100000,0
10 „ „ „ 8 „ „ „ = 0,00266 = 13,30 : 100000,0

11 „ „ „ 3 „ Merck = 0,09 = 4,95 : 100000,0
12 „ „ „ 4 „ „ „ = 0,00133 = 6,65 : 100000,0
13 „ „ „ 5 „ „ „ = 0,00166 = 8,30 : 100000,0
14 „ „ „ 6 „ „ „ = 0,00199 = 9,65 : 100000,0
15 „ „ „ 7 „ „ „ = 0,00233 = 11,05 : 100000,0
16 „ „ „ 8 „ „ „ = 0,00266 = 13,30 : 100000,0

Ausser Nr. 1—3 geben alle das Methaemoglobinspectrum.

## Versuch XXXV.

In den Versuchen XXXV bis XXXVIII ist frisches defebrinirtes Katzenblut benutzt als Zusatz 2% Lösung v. Pod.-Parke.

№ 1 Blutlösung 20 ccm: Controllglas.
2 mit Zusatz von 30 Tropfen Alkohol.
3 „ „ „ 5 gtt. Pod.-Lös. = 0,001665 = 8,325 : 100000,0
4 „ „ „ 7 „ „ „ = 0,002331 = 11,655 : 100000,0
5 „ „ „ 9 „ „ „ = 0,002997 = 14,958 : 100000,0
6 „ „ „ 15 „ „ „ = 0,004995 = 24,975 : 100000,0
7 „ „ „ 20 „ 2 „ = 0,00666 = 33,3 : 100000,0
8 „ „ „ 30 „ „ „ = 0,009 = 45,0 : 100000,0

Methaemoglobinspectrum und bräunlicher Niederschlag in Nr. 5—8. Nr. 1—4 geben Oxyhaemoglobinspectrum.

### Versuch XXXVI.

№ 9 enthält 20 ccm Blutmischung.
10 mit Zusatz von 5 gtt. Alkohol.
11 „ „ „ ½ „ Pod.-Park. = 0,000166 = 0,83 : 100000,0
12 „ „ „ 1 „ „ „ = 0,000333 = 1,665 : 100000,0
13 „ „ „ 2 „ „ „ = 0,000666 = 3,325 : 100000,0
14 „ „ „ 3 „ „ „ = 0,000999 = 4,945 : 100000,0
15 „ „ „ 4 „ „ „ = 0,001332 = 6,66 : 100000,0
16 „ „ „ 5 „ „ „ = 0,001665 = 8,325 : 100000,0

Geben alle Oxyhaemoglobinspectrum.

### Versuch XXXVII.

№ 1 enthält 20 ccm Blutmischung.
2 mit Zusatz von 12 Trpf. Alkohol.
3 „ „ „ 2 „ Pod.-Parke = 0,00399 = 19,9 : 100000,0
4 „ „ „ 3 „ „ „ = 0,000999 = 4,945 : 100000,0
5 „ „ „ 4 „ „ „ = 0,001332 = 6,66 : 100000,0
6 „ „ „ 5 „ „ „ = 0,001665 = 8,325 : 100000,0
7 „ „ „ 6 „ „ „ = 0,00109 = 9,65 : 100000,0
8 „ „ „ 10 „ „ „ = 0,00333 = 16,65 : 100000,0
9 „ „ „ 12 „ „ „ = 0,00399 = 19,9 : 100000,0
10 „ „ „ 15 „ „ „ = 0,00499 = 24,9 : 100000,0

Nr. 8, 9 u. 10 geben Methaemoglobinspectrum, der Niederschlag ist bräunlich. Nr. 1—7 unverändert.

### Versuch XXXVIII.

№ 11 enthält 20 ccm Blutlösung
12 mit Zusatz von 25 Tropfen Alkohol
13 „ „ „ 5 „ = 0,001665 = 8,325 : 100000,0
14 „ „ „ 7 „ = 0,002331 = 11,655 : 100000,0
15 „ „ „ 9 „ = 0,002997 = 14,958 : 100000,0
16 „ „ „ 10 „ = 0,00332 = 16,65 : 100000,0
17 „ „ „ 12 „ = 0,003996 = 19,98 : 100000,0
18 „ „ „ 15 „ = 0,004995 = 24,975 : 100000,0
19 „ „ „ 20 „ = 0,00666 = 33,3 : 100000,0
20 „ „ „ 25 „ = 0,008325 = 41,625 : 100000,0

Nr. 16—20 geben Methamoglobinspectrum, der Niederschlag bräunlich. Nr. 11—15 unverändert.

### Versuch XXXIX.

In den beiden folgenden Versuchen wurde 1%ige Boraxlösung mit 0,5% Pod.-Park benutzt.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № 1 | enthält | 20 | ccm | Blutmischung | Controllglas | | | |
| 2 | mit Zusatz v. | 6 | ccm | 1% | Boraxlösung | | | |
| 3 | „ „ | 10 | gtt | Podophyllot. | Boraxlösg. | = | 1,0 : | 100000,0 |
| 4 | „ „ | 20 | „ | „ | „ | = | 2,0 : | 100000,0 |
| 5 | „ „ | 30 | „ | „ | „ | = | 3,0 : | 100000,0 |
| 6 | „ „ | 40 | „ | „ | „ | = | 4,0 : | 100000,0 |
| 7 | „ „ | 50 | „ | „ | „ | = | 5,0 : | 100000,0 |
| 8 | „ „ | 4 | ccm | „ | „ | = | 10,0 : | 100000,0 |
| 9 | „ „ | 6 | „ | „ | „ | = | 15,0 : | 100000,0 |
| 10 | „ „ | 6 | gtt | alk. Pod.-Park.-L. 2% | aa mit 1% Boraxl. | | 4,98 | |

Nr. 6—9 geben das Methaemoglobinspectrum, die andern das Oxyhaemoglobinspectrum.

### Versuch XL.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № 11 | enth. | 20 | ccm | Blutl. + 6 gtt. | alk.Pod.-L. | āā mit Boraxl. | 4,98 : | 100000,0 |
| 12 | mit Zus. | 15 | gtt. | „ | „ | „ „ | = 12,45 : | 10000,0 |
| 13 | „ | 2 | ccm | Pod.-Park in Borax | gelöst | 0,5‰ | = 5, 0 : | 10000,0 |
| 14 | „ | 4 | „ | „ „ | „ „ | „ | = 10, 0 : | 10000,0 |
| 15 | „ | | | | Controllglas | | | |
| 16 | „ | 4 | ccm | Boraxlösung | | „ | = 10, 0 : | 10000,0 |

Sämmtliche Gläser geben den Oxyhaemogblobinspectrum.

Neben dem Met.-Hb.-spectrum war in allen Versuchen auch das $O^2$ Hb.-spectrum zu sehen. Während Rinder- und Hundeblutmischung schon in einer Vergiftungsconcentration von 2,5 : 100000,0 das Methaemoglobinspectrum geben, fällt die Thatsache auf, dass die Katzenblutmischung erst bei 16,6 : 100000,0 Methaemoglobinspectrum giebt, ohne dass auch die Katzenblutlösung Methaemoglobinspectrum im selben Verhältniss giebt. Rinder- und Hundeblutlösung giebt dagegen erst bei 33,3 : 100000,0 Methaemoglobinspectrum. Die rothen Blutkörperchen wurden durch das Podophyllotoxin nicht aufgelöst; wir haben also intracorpuscultäre Methaemoglobinbildung.

Auf das Blutserum hat das Podophyllotoxin keinen Einfluss, wie folgende Versuche zeigen.

### Versuch XLI.

Sechs Gläser mit je 5 ccm Blutserum (Katze).

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| № 1 | + 1 gtt | Pod.-Park.-L. | = 0,00033 | = 5,5 | : 100000,0 | = 1 : 18000,0 |
| 2 | + 5 „ | „ „ | = 0,001665 | = 27,75 | : 100000,0 | = 1 : 3255,0 |
| 3 | + 10 „ | „ „ | = 0.00333 | = 55,5 | : 100000,0 | = 1 : 1800,0 |
| 4 | + 15 „ | „ „ | = 0,004 | = 83,2 | : 100000,0 | = 1 : 1200,0 |
| 5 | + 20 „ | „ „ | = 0,0066 | = 111,0 | : 100000,0 | = 1 : 1000,0 |
| 6 | + 30 „ | „ „ | = 0,0099 | = 166,0 | : 100000,0 | = 1 : 600,0 |
| 7 | Controllglas | | | | | |
| 8 | „ | + 30 gtt Alkohol | | | | |

Nach 24 Stunden alle Gläser unverändert.

### Versuch XLII.

Serum von Katzenblut: 6 ccm in jedem Glase.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| № 1 | ohne Zusatz: | Controllglas | | | | |
| 2 | mit „ | + 5 gtt Alkohol | | | | |
| 3 | „ „ | + 1 „ | Pod.-Parke | = 0,000333 | = 5,55 | : 100000,0 |
| 4 | „ „ | + 2 „ | „ „ | = 0,000666 | = 11,1 | : 100000,0 |
| 5 | „ „ | + 3 „ | „ „ | = 0,000999 | = 16,65 | : 100000,0 |
| 6 | „ „ | + 5 „ | „ „ | = 0,001665 | = 27,65 | : 100000,0 |

Nach 1 u. 2 u. 3 Tagen keine Wirkung.

Es war mir jetzt von Interesse zu wissen, ob der zweite wirksame Bestandtheil des Podophyllins das Pikropodophyllin eine dem Podophyllotoxin analoge Wirkung auf die rothen Blutkörperchen hat, und benutzte ich es daher zu einigen Versuchen, von denen ich hier einige folgen lasse. Als Zusatz wurde das Pikropodophyllin-Merck verwendet in einer spirituösen Lösung von 1,3 : 1000,0.

### Versuch XLIII.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| № 1 | enthält 20 ccm Blutmischung | | | | |
| 2 | mit Zusatz v. 30 gtt Alkohol | | | | |
| 3 | „ „ „ 10 „ | Pikropodophyllin | = 0,0051 | = 1,0 | : 100000,0 |
| 4 | „ „ „ 20 „ | „ | = 0,0004 | = 2,0 | : 100000,0 |
| 5 | „ „ „ 30 „ | „ | = 0,0006 | = 3,0 | : 100000,0 |
| 6 | „ „ „ 40 „ | „ | = 0,0008 | = 4,0 | : 100000,0 |
| 7 | „ „ „ 2 ccm | „ | = 0,0026 | = 13,0 | : 100000,0 |
| 8 | „ „ „ 4 „ | „ | = 0,0051 | = 26,0 | : 100000,0 |

Die Gläser Nr. 1—8 geben kein Methaemoglobinspectrum, sondern Oxyhaemoglobinspectrum.

### Versuch XLIV.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № 1 | enthält | 20 ccm | Blutlösung. | Controllglas | | | | |
| 2 | mit Zusatz v. | 1 ccm | Alkohol | | | | | |
| 3 | „ „ „ | 10 gtt | Pikropodoph. | - Lösung | = | 1,0 | : | 100000,0 |
| 4 | „ „ „ | 20 „ | „ | „ | = | 2,0 | : | 100000,0 |
| 5 | „ „ „ | 30 „ | „ | „ | = | 3,0 | : | 100000,0 |
| 6 | „ „ „ | 40 „ | „ | „ | = | 4,0 | : | 100000,0 |
| 7 | „ „ „ | 50 „ | „ | „ | = | 5,0 | : | 100000,0 |
| 8 | „ „ „ | 60 „ | „ | „ | = | 6,5 | : | 100000,0 |
| 9 | „ „ „ | 2 ccm | „ | „ | = | 19,0 | : | 100000,0 |

Die Gläser 3—9 geben Methaemoglobinspectrum, Nr. 1—2 aber Oxyhaemoglobinspectrum.

Die starke Einwirkung des Podophyllotoxins auf die rothen Blutkörperchen legte mir den Wunsch nah' zu wissen, in welcher Concentration die bekannteren, das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin überführenden Arzneimittel wirken. Interessante Untersuchungen in diesem Gebiet finden sich in der Dissertation von v. Vorkampff-Laue [15]) und in Arbeiten von Paul Dittrich und Schmidt [17]). Es lag nicht in von Vorkampff-Laues Absicht, die geringste Concentration zu finden, in welcher das Gift die Oxyhaemoglobinblutlösung in Met.-Hb.-blutlösung überführt, sondern nur ob überhaupt eine Veränderung des Spectrums stattfindet. Ich will immerhin nicht unterlassen mitzutheilen, welche Concentrationen v. Vorkampff-Laue benutzt und wirksam gefunden hat.

Nach 24 Stunden giebt

| | | |
|---|---|---|
| $O^2$Hb Blutl. | mit Natr. nitros. | das Met. Hb-Spect. in einer Conctr. v. 1:1500 |
| „ „ „ | Amylnitrit | „ 1:500 |
| „ „ „ | Alkohol „ „ „ | „ 1:1 |
| „ „ „ | Pyrogallol „ „ „ | „ 1:300 |
| „ „ „ | Natrium farmic „ „ | „ 1:500 |
| „ „ „ | Hydronylamin hydrochloric | „ 1-2000 |
| „ „ „ | Phenylhydrazin hydrochloric | |
| „ „ „ | Gerbsäure | „ 1:3000 |
| „ „ „ | Gallussäure | „ 1:3000 |
| „ „ „ | Benzaldehyd | „ 1:480 |
| „ „ „ | Kairin | „ 1:3000 |

In Dittrich's Versuchen ist die Concentration eine constante, er verglich verschiedene Substanzen in Bezug auf die Zeit, in der sie das $O^2$Hb.-spectrum in Met.-Hb.-spectrum verwandeln. Danach rufen einige Stoffe, wie Kali hypermanganicum,

Ferricyankali, Kalicum nitrit. und Hydroxylamin fast sofort Methaemoglobinbildung hervor, andere langsam und manche erst nach 2 mal 24 Stunden.

Schmitt untersucht einige der aromatischen Reihe angehöriger Antipyretica in Bezug auf ihr Vermögen das Oxyhaemoglobin der farbigen Blutkörperchen in Methaemoglobin überzuführen und somit die respiratorische Capacität der Blutkörperchen zu verändern und Zerstörung derselben zu bewerkstelligen. Er unterscheidet drei Gruppen: a) solche die den Sauerstoff an das Haemoglobin fixiren; b) die eine intracorpusculäre Haemoglobinaemie erzeugen; c) die Methaemoglobinaemie mit Zerstörung der farbigen Blutkörperchen erzeugen. Die citirte Arbeit Schmitt's ist mir leider nicht im Original zugänglich gewesen und ich weiss daher nicht welche Concentration er für die einzelnen Mittel als wirksam angiebt. Am gefährlichsten für das Individuum sind, wie Dittrich [16]) sehr richtig bemerkt, von den Methaemoglobin bildenden Giften die, welche bei intactem Blutkörperchen Methaemoglobin bilden, denn bei Giften, welche Met.Hb bilden nachdem die Blutkörperchen zerstört sind, ist die Gefahr geringer, da das Methaemoglobin leichter schwinden kann. Um mir ein Urtheil über die Methaemoglobin bildende Wirkung des Podophyllotoxins zu bilden, stellte ich eine Reihe von vergleichenden Versuchen an, von denen hier einige folgen mögen.

### Versuch XLV.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| № 1 | enthält 20 ccm 1% Blutmischung vom Rind | | | |
| 2 | „ + 2 ccm aq. dest. | | | |
| 3 | „ + 1 gtt | Kalichioric | = 0,002 = | 10,0:100000,0 = 1,0:10000,0 |
| 4 | „ + 3 gtt | „ | = 0,006 = | 30,0:100000,0 = 1,0: 3333,0 |
| 5 | „ + 1 ccm | „ | = 0,005 = | 25,0:100000,0 = 1,0: 400,0 |
| 6 | „ + 1 gtt | Ferricyankali | = 0,002 = | 10,0:100000,0 = 1,0:10000,0 |
| 7 | „ + 3 gtt | „ | = 0,006 = | 30,0:100000,0 = 1,0: 3333,0 |
| 8 | „ + 1 ccm | „ | = 0,05 = | 250,0:100000,0 = 1,0: 400,0 |
| 9 | „ + 1 ccm | Antipyrin | = 0,05 = | 250,0:100000,0 = 1,0: 400,0 |
| 10 | „ + 1 gtt | „ | = 0,002 = | 10,0:100000,0 = 1,0:10000,0 |
| 11 | „ + 3 gtt | „ | = 0,006 = | 30,0:100000,0 = 1,0: 3333,0 |
| 12 | „ + 6 gtt | Pod.-Parke | = 0,002 = | 10,0:100000,0 = 1,0:10000,0 |
| 13 | „ + 18 gtt | „ „ | = 0,006 = | 30,0:100000,0 = 1,0: 3333,0 |
| 14 | „ + 1 gtt | Tanninlös. | = 0,002 = | 10,0:100000,0 = 1,0:10000,0 |
| 15 | „ + 3 gtt | „ | = 0,006 = | 30,0:100000,0 = 1,0: 3333,0 |
| 16 | „ + 1 gtt | „ | = 0,002 = | 25,0:100000,0 = 1,0: 400,0 |

Nach 24 Stunden erhalte ich bei den Gläsern Nr. 5, 12, 13 u. 16 das Met.-Hb.-spectrum in Nr. 5 u. 16 sind die Blutkörperchen theilweise aufgelöst, ebenso in Nr. 3 u. 4.

### Versuch XLVII.

№ 1 enthält 20 ccm 1% Blutlösung vom Rind.
2 mit Zus. v. 1 ccm Alkohol.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | „ „ „ | 1 gtt | Kalichlor. | =0,002 = | 10,0 : 100000,0 | = 1,0 : 10000,0 |
| 4 | „ „ „ | 3 „ | „ | =0,006 = | 30,0 : 100000,0 | = 1,0 : 3333,0 |
| 5 | „ „ „ | 1 ccm | „ | =0,05 = | 250,0 : 100000,0 | = 1,0 : 400,0 |
| 6 | „ „ „ | 1 gtt | Ferricyanc. | =0,002 = | 10,0 : 100000,0 | = 1,0 : 10000,0 |
| 7 | „ „ „ | 3 „ | „ | =0,006 = | 30,0 : 100000,0 | = 1,0 : 3333,0 |
| 8 | „ „ „ | 1 ccm | „ | =0,05 = | 250,0 : 100000,0 | = 1,0 : 400,0 |
| 9 | „ „ „ | 1 „ | Antipyrin | =0,05 = | 250,0 : 100000,0 | = 1,0 : 400,0 |
| 10 | „ „ „ | 1 gtt | „ | =0,002 = | 10,0 : 100000,0 | = 1,0 : 10000,0 |
| 11 | „ „ „ | 3 „ | „ | =0,006 = | 30,0 : 100000,0 | = 1,0 : 3333,0 |
| 12 | „ „ „ | 6 „ | Pod.-Park. | =0,002 = | 10,0 : 100000,0 | = 1,0 : 10000,0 |
| 13 | „ „ „ | 18 „ | „ | =0,006 = | 30,0 : 100000,0 | = 1,0 : 3333,0 |
| 14 | „ „ „ | 1 „ | Tannin | =0,002 = | 10,0 : 100000,0 | = 1,0 : 10000,0 |
| 15 | „ „ „ | 3 „ | „ | =0,006 = | 30,0 : 100000,0 | = 1,0 : 3333,0 |
| 16 | „ „ „ | 1 ccm | „ | =0,5 = | 250,0 : 100000,0 | = 1,0 : 400,0 |

Nach 24 Stunden geben alle Gläser ausser Nr. 1, 2, 12 und 13 das Met-Hb.-spectrum.

### Versuch XLVIII.

№ 1 enthält 20 ccm 1% Blutmischung vom Rind.
2 mit Zus. v. 1 ccm aq. dest.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | „ „ | 10 gtt | Salipyrin | =0,0166 = | 83,0 : 100000,0 | = 1 : 1250 |
| 4 | „ „ | 5 „ | „ | =0,0083 = | 415 : 100000,0 | = 1 : 2500 |
| 5 | „ „ | 3 „ | „ | =0,00498 = | 24,9 : 100000,0 | = 1 : 4000 |
| 6 | „ „ | 2 „ | „ | =0,00332 = | 16,6 : 100000,0 | = 1 : 6000 |
| 7 | „ „ | 1 „ | „ | =0,00166 = | 8,3 : 100000,0 | = 1 : 12000 |
| 8 | „ „ | ½ „ | „ | =0,00083 = | 4,1 : 100000,0 | = 1 : 24000 |
| 9 | „ „ | 1 ccm | Antinervin | =0,05 = | 250,0 : 100000,0 | = 1,0 : 400,0 |
| 10 | „ „ | 30 gtt | „ | =0,02499 = | 0,12495 : 100000,0 | = 1 : 8 |
| 11 | „ „ | 15 „ | „ | =0,01249 = | 62,45 : 100000,0 | = 1 : 16 |
| 12 | „ „ | 10 „ | „ | =0,00833 = | 41,6 : 100000,0 | = 1 : 2400 |
| 13 | „ „ | 3 „ | „ | =0,00249 = | 12,5 : 100000,0 | = 1 : 8000 |
| 14 | „ „ | 2 „ | „ | =0,00166 = | 8,3 : 100000,0 | = 1 : 12000 |
| 15 | „ „ | 1 „ | „ | =0,00083 = | 4,1 : 100000,0 | = 1 : 24500 |
| 16 | „ „ | ½ „ | „ | =0,00041 = | 2,0 : 100000,0 | = 1 : 50000 |
| 17 | „ „ | 1 ccm | Antifebrin | =0,05 = | 250,0 : 100000,0 | = 1,0 : 400,0 |
| 18 | „ „ | 3 gtt | „ | =0,002499 = | 12,49 : 100000,0 | = 1,0 : 8136 |
| 19 | „ „ | 0,5 „ | „ | =0,000416 = | 2,0 : 100000,0 | = 1,0 : 50000 |
| 20 | „ „ | 1 ccm | Phenacetin | =0,05 = | 250,0 : 100000,0 | = 1 : 400 |
| 21 | „ „ | 3 gtt | „ | =0,002499 = | 12,49 : 100000,0 | = 1 : 8135 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | mit Zus. v. | 1 gtt | Phenacetin | =0,002833 | = | 4,16 | :100000,0=1 : 25000 |
| 23 | „ „ | 5 „ | Ferricyanc. | =0,002 | = | 10,0 | :100000,0=1,0:10000,0 |
| 24 | „ „ | 3 „ | „ | =0,0012 | = | 6,0 | :100000,0=1,0:16666,0 |
| 25 | „ „ | 1 „ | „ | =0,0004 | = | 2,0 | :100000,0=1,0:50000,0 |
| 26 | „ „ | ½ „ | „ | =0,0002 | = | 1,0 | :100000,0=1 :100000 |
| 27 | „ „ | ¼ „ | „ | =0,0001 | = | 0,5 | :100000,0=1 :200000 |
| 28 | „ „ | 2 ccm | Pikropd.-L. | =0,0026 | = | 13,0 | :100000,0=1 : 8000 |
| 29 | „ „ | 30 gtt | „ | =0,0006 | = | 3,0 | :100000,0=1 : 33400 |
| 30 | „ „ | 20 „ | „ | =0,0004 | = | 2,0 | :100000,0=1 : 50000 |
| 31 | „ „ | ½ ccm | Kali chlor. | =0,025 | = | 125,0 | :100000,0=1 : 800 |
| 32 | „ „ | ¼ „ | „ | =0,012 | = | 62,5 | :100000,0=1 : 1600 |
| 33 | „ „ | ½ „ | Tannin | =0,025 | = | 125,0 | :100000,0=1 : 800 |
| 34 | „ „ | 6 gtt | „ | =0,012 | = | 62,5 | :100000,0=1 : 1600 |
| 35 | „ „ | 5 „ | „ | =0,01 | = | 50,0 | :100000,0=1 : 2000 |
| 36 | „ „ | 1 ccm | Kali hyper. | =0,005 | = | 25,0 | :100000,0=1 : 4000 |
| 37 | „ „ | ½ „ | „ | =0,0025 | = | 12,5 | :100000,0=1 : 8000 |
| 38 | „ „ | 6 gtt | „ | =0,0012 | = | 6,0 | :100000,0=1 : 16600 |
| 39 | „ „ | 3 „ | „ | =0,0006 | = | 3,0 | :100000,0=1 : 32000 |
| 40 | „ „ | 1 „ | „ | =0,0002 | = | 1,0 | :100000,0=1 :100000 |
| 41 | „ „ | ½ „ | „ | =0,0001 | = | 0,5 | :100000,0=1 :200000 |
| 42 | „ „ | ¼ „ | „ | =0,00005 | = | 0,25 | :100000,0=1 :400000 |

Nach 24 Stunden geben die Gläser Nr. 3—6, 9—14, 23—25, 31 u. 33—40 das Met-Hb.-spectrum, wobei zu bemerken ist, dass die rothen Blutkörperchen theils mehr, theils weniger aufgelöst sind, auch in Nr. 17—22 u. Nr. 32 sind die rothen Blutkörperchen aufgelöst, doch habe ich dort kein Met-Hb.-spectrum.

### Versuch XLVI.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| № 1 | enthält | 20 ccm | 1% Lösung | v. Rind | | | |
| 2 | mit Zus. v. | 30 | Tropfen | Alkohol | | | |
| 3 | „ „ | 5 gtt. | Salipyrin | =0,0083 | = | 415 | :100000,0=1:2500 |
| 4 | „ „ | 2 „ | „ | =0,00332 | = | 16,1 | :100000,0=1:6000 |
| 5 | „ „ | 1 „ | „ | =0,00166 | = | 8,3 | :100000,0=1:12000 |
| 6 | „ „ | ½ „ | „ | =0,00083 | = | 4,1 | :100000,0=1:24000 |
| 7 | „ „ | 3 „ | Antinervin | =0,00219 | = | 12,5 | :100000,0=1:8000 |
| 8 | „ „ | 2 „ | „ | =0,00166 | = | 8,3 | :100000,0=1:12000 |
| 9 | „ „ | 1 „ | „ | =0,00083 | = | 4,1 | :100000,0=1:24500 |
| 10 | „ „ | ½ „ | „ | =0,00041 | = | 2,0 | :100000,0=1:50000 |
| 11 | „ „ | 1 ccm | Antifebrin | =0,05 | = | 250,0 | :100000,0=1,0:4000 |
| 12 | „ „ | 3 „ | „ | =0,002499 | = | 12,49 | :100000,0=1,0:8130 |
| 13 | „ „ | 0,5 „ | „ | =0,000416 | = | 2,0 | :100000,0=1,0:50000 |
| 14 | „ „ | 1 ccm | Phenacetin | =0,05 | = | 250,0 | :100000,0=1:400 |
| 15 | „ „ | 3 „ | „ | =0,001499 | = | 12,49 | :100000,0= 8130 |
| 16 | „ „ | 1 „ | „ | =0,000833 | = | 4,16 | :100000,0=1:25000 |
| 17 | „ „ | 3 „ | Ferricyancali | =0,0012 | = | 6,6 | :100000,0=1,0:16666,0 |
| 18 | „ „ | 1 „ | „ | =0,0004 | = | 2,0 | :100000,0=1,0:50000,0 |
| 19 | „ „ | ½ „ | „ | =0,0002 | = | 1,0 | :100000,0=1:100000 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | m.Zus.v.10 | „ | Pikropod. | =0,0002 | = | 1,0 | :100000,0=1:100000 |
| 21 | „ „ | 5 „ | „ | =0,0001 | = | 2,0 | :100000,0=1:20000 |
| 22 | „ „ | ½ „ | Kali chloric. | =0,001 | = | 5,0 | :100000,0=1:20000 |
| 23 | „ „ | ¼ „ | „ | =0,0005 | = | 2,5 | :100000,0=1:40000 |
| 24 | „ „ | ⅕ „ | „ | =0,0004 | = | 2,0 | :100000,0=1:50000 |
| 25 | „ „ | ¼ „ | Antipyrin. | =0,00083 | = | 4,0 | :100000,0=1:25000 |
| 26 | „ „ | ¼ „ | Ferricyancali | =0,0001 | = | 0,5 | :100000,0=1:200000 |
| 27 | „ „ | ½ „ | Tanin | =0,001 | = | 5,0 | :100000,0=1:20000 |
| 28 | „ „ | ¼ „ | „ | =0,0005 | = | 2,5 | :100000,0=1:40000 |
| 29 | „ „ | 3 „ | Kali hyperm. | =0,0006 | = | 3,0 | :100000,0=1:330000 |
| 30 | „ „ | ½ „ | „ | =0,0001 | = | 0,5 | :100000,0=1:200000 |
| 31 | „ „ | ¼ „ | „ | =0,00003 | = | 0,25 | :100000,0=1:410010 |

Die Gläser Nr. 5, 7—9, 17—20, 22, 23 u. 24—30 geben nach 24 Stunden das Methaemoglobinspectrum.

Wegen leichterer Uebersicht stelle ich die von mir auf ihre Fähigkeit „das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin über zu führen“ untersuchten Mittel in alphabetischer Reihenfolge zusammen, wobei ich jedoch das Podophyllotoxin an den ersten Platz stellte. Die stärkste Verdünnung, bei der jedes dieser Mittel noch wirkt wird im Vorhältniss von 1 zu der Verdünnung angegeben.

**Tabelle I.**

Bei 1% iger Blutmischung erhalte ich nach 24 Stunden das Met-Hb.-spectrum bei

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| № 1 | Podophyllotoxin | in einer | Concentration | von 1 : 40000 |
| 2 | Antifebrin | „ keiner | „ | |
| 3 | Antinervin | „ einer | „ | „ 1 : 12000 |
| 4 | Antipyrin | „ keiner | „ | |
| 5 | Ferricyankali | „ einer | „ | „ 1 : 50000 |
| 6 | Kali chloric. | „ „ | „ | „ 1 : 800 |
| 7 | Kali hypermang. | „ „ | „ | „ 1 : 100000 |
| 8 | Phenacetin | „ keiner | „ | |
| 9 | Pikropodophyllin | „ „ | „ | |
| 10 | Salipyrin | „ einer | „ | „ 1 : 6000 |
| 12 | Tannin | „ „ | „ | „ 1 : 2000 |

Hierbei ist zu beachten, dass alle ausser dem Podophyllotoxin zugleich die rothen Blutkörperchen auflösen oder, wohl erst nach Auflösung der Blutkörperchen das $O^2$Hb. in Met-Hb. überführen. Das Podophyllotoxin dagegen wirkt intracarpusculär.

Die Fähigkeit die rothen Blutkörperchen aufzulösen besitzen;

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Antifebrin | in | einer | Concentration | von 1 : 50000 |
| Phenacetin | „ | „ | „ | 1 : 25000 |
| Pikropodophyllin | „ | „ | „ | 1 : 50000 |

**Tabelle II.**

Bei 1%iger Blutlösung erhielt ich das Met-Hb.-spectrum bei

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| № 1 | Podophyllotoxin | in einer Concentration | von | 1 : 3000 |
| 2 | Antifebrin | „ keiner „ | | |
| 3 | Antinervin | „ einer „ | von | 1 : 25000 |
| 4 | Antipyrin | „ „ „ | „ | 1 : 25000 |
| 5 | Ferricyankali | „ „ „ | „ | 1 : 100000 |
| 6 | Kali chloria. | „ „ „ | „ | 1 : 50000 |
| 7 | Kali hypermang. | „ „ „ | „ | 1 : 200000 |
| 8 | Phenacetin | „ keiner „ | | |
| 9 | Pikropodophyllin | „ einer „ | „ | 1 : 100000 |
| 10 | Salipyrin | „ „ „ | „ | 1 : 12500 |
| 11 | Tannin | „ „ „ | „ | 1 : 40000 |

## Versuche am Frosch.

Ich benutzte zu meinen Untersuchungen Winterfrösche. Das Gift brachte ich ihnen durch Injectionen in den Lymphsack bei. Mehrmals täglich wurden die Versuchsfrösche mit frischem Wasser abgespült.

### Versuch XLVII.

Frosch Nr. I erhält 7 mg Podophyllotoxin-Merck in einem ccm einer Lösung v. 1 Alkohol : 2 aq. dest. in den Lymphsack.

5 Uhr 30 Min. Ist matt, bleibt auf dem Rücken liegen.

6 Uhr 30 Min. Ist sehr matt.

19. III. Erholt sich.

22. III. 11 Uhr erhält 10 mg Podophyllotoxin-Parke in den Lymphsack in alkohol. Lösg. mit. aq. aa., wird sofort matt. Ist schlaff.

23. III. find ich den Frosch todt. Glieder steif, nicht aufgetrieben.

Section: Im Magen farbloser, glasiger Schleim, Darm blass. Der untere Abschnitt des Darmes geröthet, der Schenkel reagirt nicht auf den farad. Strom.

### Versuch XLVIII.

Frosch Nr. II. 19. III. 5 Uhr 30 Min. Erhält 3,3 mg Podophyllotoxin-Merck in 1 ccm. einer Lösung v. Alkohol 1 : 2 aq. dest. in den Lymphsack, wird sehr unruhig, nach einigen Stunden normal.

22. III. 11 Uhr erhält er 8 mg. Podophyllotoxin-Parke in 1 ccm einer Lösg. v. Alkohol 1 : 2 aq. dest. in den Lymphsack. Sofort matt u. schlaff und stirbt nach 2×24 Stunden. Der Körper ist schlaff, der Bauch nicht aufgetrieben.

Section: Im Magen gelblicher glasiger Schleim, im Darm bräunlicher Schleim.

Magenschleimhaut geschwellt, etwas geröthet, Darm, in der mittlern Partie besonders stark geröthet und geschwellt.

Der Schenkel reagirt gut auf den farad. Strom.

### Versuch XLIX.

Frosch Nr. III. Erhält am 18. III. 3,3 mg Podophyllotoxin-Merck wie bei Nr. II, wird matt, erholt sich bald.

22. III. erhält 5 mg Podophyllotoxin-Parke in 1 ccm. Alkohol 1 : 2 aq. dest. in den Lymphsack, wird matt und schlaff. Nach 3×24 Stunden tritt der Tod ein. Der Körper ist schlaff, der Bauch nicht aufgetrieben.

Section: Der Magen enthält gelblichen glasigen Schleim, der Darm dunkleren. Magen unverändert, ebenso das untere Ende des Darmes, der Anfang stark geröthet u. geschwellt.

Schenkel reagirt auf den farad. Strom.

### Versuch L.

Frosch Nr. IV. Erhält 8. IV. 12 Uhr 15 Tropfen alkoholische Podophyllotoxinlösung = 5 mg Pod.-Parke in 1 ccm. Wasser in den Lymphsack.

11. IV. Der Frosch ist in der Nacht krepirt.

Section: Der Magen enthält gelblichen glasigen Schleim, der Darm dunkleren. Magen unverändert, ebenso das untere Ende des Darmes, der Anfang stark geröthet u. geschwellt.

Schenkel reagirt auf den farad. Strom.

### Versuch LI.

Frosch Nr. V. Erhält 15 gtt Podophyllotoxinlösung = 5 mg Pod.-Merck in 1 ccm. Wasser in den Lymphsack. Er verendet am nächsten Morgen.

Sectionsbefund wie beim vorigen.

Als tödtliche Dosis für den Frosch sind also 5 mg Podophyllotoxin, entsprechend den Angaben der früheren Untersucher, zu betrachten. Der Ansicht Neuberger's, dass beim Frosch keine Entzündungserscheinungen von Seiten des Darmes sich finden, kann ich mich nicht anschliessen, da ich wiederholt den obern Darmabschnitt stark geröthet fand. Um die Wirkung des Podophyllotoxins auf isolirte Organe zu prüfen, bediente ich mich des Froschschenkels.

### Versuch LII.

Um 12 Uhr 40 Minuten: Ein Froschschenkel wird in 20 ccm physiolog. Kochsalzlösung gebracht, dem 1 ccm Podophyllotoxinlösung des Merckschen Präparates, also 20 mg Podophyllotoxin zugesetzt sind, also Concentration 1 : 1000, ein zweiter Schenkel in physiologische Kochsalzlösung gelegt.

Um 3 Uhr bei 95 ccm. Abstand noch Zuckung des in der Podophyllotoxinlösung befindlichen Schenkels, während der unvergiftete Schenkel bei 120 ccm. reagirt.

Um 5 Uhr bei 70 ccm Abstand Reaction des vergifteten Schenkels. Um 6 Uhr bei 10 ccm Abstand Reaction, während der unvergiftete bei 120 ccm reagirt.

Den 20. III. 10 Uhr. Der Schenkel im Gift abgetödtet, während der andere gut reagirt, der vergiftete Schenkel ist dunkler geworden.

### Versuch LIII.

1. IV. 5 Uhr. Ein Froschschenkel in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gebracht, dem $^1/_2$ ccm der Pod.-Lösung zugesetzt sind, d. h. 10 mg Podophyllotoxin-Parke. Die Concentration beträgt also 1:500. Ein zweiter Schenkel in physiologischer Kochsalzlösung.

2. IV. 11 Uhr. Der Schenkel in der Podophyllotoxinlösung ist abgetödtet, während der in der unvergifteten physiologischen Kochsalzlösung seine volle Reactionsfähigkeit behalten hat.

Wir finden also eine unleugbare deletäre Wirkung des Podophyllotoxins auf dem Froschschenkel.

Versuche an niederen Organismen habe ich wenige, nur an Bandwürmern aus dem Hundedarm gemacht, ohne eine Wirkung zu finden.

## Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Podophyllotoxins.

Die Zusammensetzung des Podophyllins ist eine sehr variable; so stellten Gravill [19]) und Sage [19]) an der Hand von Analysen fest, dass die verschiedenen Sorten von Podophyllin, welche im Handel vorkommen, sehr verschieden zusammengesetzt sind, und dass man sich somit nicht wundern kann, wenn ihre Wirkung verschieden ist. Sie stellen als Anforderung an ein gutes Podophyllin, dass es in Alkohol so gut wie ganz löslich ist und nicht über $^1/_2$ % Asche enthält. Diese beiden Bedingungen sind aber sehr leicht zu erfüllen, denn ist das Podophyllin z. B. mit Kolophonium verfälscht, welches in Alkohol löslich ist und beim Verbrennen keine Asche zurücklässt, so kann man den Werth des Präparates nicht feststellen. Das Podophyllin der russischen Pharmakopoe, welches ich gebraucht habe, soll 20—30 % Podophyllotoxin enthalten. Die Dosierung kann also nur bei Darreichung des Podophyllotoxin eine genaue sein.

Das Podophyllin habe ich nach einem Recepte der Dehioschen [26]) „Recepte und Verordnungen etc.“ ordinirt;

Rp. Podophyllini 0,5.
Extr. Liquirit. q. s. ut. f. pil. Nr. 30.
Consp. Lycopodio.
DS. abends 2—3 Pillen.

Die Patienten Nr. 1—3 wurden im Fabrikhospital zu Bjelokolodes behandelt; die anderen behandelte ich ambulatorisch resp. besuchte sie zu Hause.

Nr. 1. 29. VIII. 92. Lew W. 38 a. n. Fabrikarbeiter, in Behandlung wegen eines ulcus corneae. Leidet an habitueller Stuhlverstopfung; hat alle 3—4 Tage eine Ausleerung, die letzte war vor 2 mal 24 Stunden. Erhält abends 8 Uhr 2 Pillen.

30. VIII. Morgens normaler Stuhl. Keine Leibschmerzen.

31. VIII. Keine Ausleerung. Abends 2 Pillen verabfolgt.

1. IX. Morgens normaler Stuhl. Keine Leibschmerzen.

2—5. IX. Täglich normaler Stuhl.

6. IX. Kein Stuhl. Abends erhält Patient wieder 2 Pillen.

7. IX. Morgens normaler Stuhl.

Pat. verbleibt noch 4 Wochen in Behandlung und erhält einmal wöchentlich 2 Pillen. Er hat fast täglich normalen Stuhl und niemals Schmerzen.

Nr. 2. 17. IX. 92. Iwan Sch. 27 a. n. Fabrikarbeiter. In Behandlung wegen eines Paneritium. Pat. hat meist jeden dritten Tag eine Ausleerung, die ihm Beschwerden verursacht. Er erhält abends 8 Uhr 2 Pillen.

18. IX. Morgens erfolgt normaler Stuhl. Keine Leibschmerzen. Er erhält abends wieder 2 Pillen.

19—22. IX. Täglich Stuhl. Pat. wird entlassen.

Nr. 3. 20. IX. 92. Wassily P. 20 a. n. Hofsknecht. Angina follicularis. Seit 3 Tagen hat Pat. keinen Stuhl gehabt. Erhält abends 3 Pillen.

21. IX. Morgens normaler Stuhl. Im Laufe des Tages noch mehrere Stühle.

22—25. IX. Täglich Stuhl. Pat. wird entlassen.

Nr. 4. 2. IX. 92. Olga P. 46 a. n. Köchin. Klagt über Appetitlosigkeit, öftere Leibschmerzen und Obstruction. Ordinirt Podophyllin 2—3 Pillen abends.

20. IX. Pat. ist mit der Wirkung der Pillen zufrieden.

Nr. 5. 12. XI. 92. W. S. 56 a. n. Kaufmann. Leidet seit mehreren Jahren an hartnäckiger Constipation. Seit einem Monat ulcus cruris. Pat. klagt darüber, dass nach Gebrauch von Laxantien immer gleich wieder Obstipation eintritt. Ordination: Podophyllin 2—3 Pillen abends zu nehmen.

Nach Gebrauch von 2 Pillen stellt sich am nächsten Morgen mässiger Durchfall ein. Später nahm Pat. 2—3 mal wöchentlich eine Pille und hatte immer für 2 Tage normalen Stuhl. Pat. war 3 Monate in meiner Beobachtung und war mit dem Mittel zufrieden. Es verursachte niemals Leibschmerzen.

Nr. 6. 20. V. 93. Anna L. 19. a. n. Dienstmädchen. Pat. hat seit 5 Tagen keinen Stuhl gehabt, meist jeden zweiten Tag Ausleerung. Ordination: Podophyllin, abends 2 Pillen.

21. V. 93. Morgens wenig erfolgreicher Stuhl. 5 Stunden später eine normale Ausleerung

## Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Podophyllotoxins.

Das Podophyllotoxin wurde in 1%iger alkoholischer Lösung ordinirt und meist in $^1/_2$ Weinglase Wein gegeben. 30 Tropfen kamen einem Gramm der Lösung gleich. Die Patienten wurden im Libauschen Stadtkrankenhause behandelt.

Nr. 1. Karl St. 65 a. n. Schreiber, liegt seit einem Jahr wegen ulcus cruris zu Bett und hat nur nach Gebrauch von Laxantien Stuhl. Seit drei Tagen kein Stuhl.

4. IX. 93. Pat. erhält 20 Tropfen, d. h. 6 mg Podophyllotoxin.

5. IX. Keine Wirkung. Pat. erhält 30 Tropfen, also 10 mg Podophyllotoxin.

6. IX. Wieder kein Stuhl. Pat. erhält 45 Tropfen, das sind 15 mg Podophyllotoxin.

7. IX. Nach 6 Stunden normaler Stuhl. Pat. behauptet, seit Jahren keine so quallose, angenehme Ausleerung gehabt zu haben. Gegen Abend nochmals eine Ausleerung.

8. IX. Kein Stuhl.

9. IX. Kein Stuhl. Wieder 15 mg Podophyllotoxin verabfolgt.

10. IX. Nach 7 Stunden normaler Stuhl.

11.—17. IX. Täglich normaler Stuhl.

18.—20. IX. Kein Stuhl.

21. IX. Kein Stuhl. Abends wieder 15 mg Podophyllotoxin gegeben.

22. IX. Nach $8^1/_2$ Stunden normaler Stuhl.

23. IX—2. X. Täglich normaler Stuhl.

3. X. Kein Stuhl. Pat. erhält 15 mg Podophyllotoxin.

4. X. Nach 7 Stunden normaler Stuhl.

5.—16. X. Täglich normaler Stuhl.

17. X. Kein Stuhl.

18.—20. X. Täglich Ausleerungen.

21. X. Kein Stuhl. Wieder 15 mg Podophyllotoxin ordinirt.

22. X—1. XI. Täglich normaler Stuhl.

2. XI. Kein Stuhl. Pat. erhält 10 mg Podophyllotoxin verabfolgt.

7. XI. Nach 7 Stunden normaler Stuhl.

Pat. hat nie irgend welche Beschwerden nach dem Podophyllotoxin gehabt und giebt an, nach keinem anderen Abführmittel, je so weichen normalen Stuhl gehabt zu haben, auch hätten die früheren Mittel nicht so nachaltig gewirkt.

Nr. 2. 4. IX. 93. Josep S. 22 a. n. Gonorrhoe. Pat. ist von kräftigem Körperbau und gutem Ernährungszustand. Pat. hat gewöhnlich jeden zweiten bis dritten Tag Stuhl, meist sehr festen. Pat. erhält 30 Tropfen der Podophyllotoxinlösung, d. h. 10 mg in $^1/_2$ Weinglas Rothwein um 7 Uhr Abends des 5. IX.

6. IX. Morgens 6 Uhr Stuhl. Abends nochmals 10 mg Podophyllotoxin verabreicht.

7. IX. Morgens leichter, reichlicher Stuhl.

8.—12. IX. Täglich Ausleerung.

13. IX. Da keine Ausleerung war, wurden Abends wieder 10 mg Podophyllotoxin gegeben.

14. IX. Morgens Stuhl.

15. IX—5. X. Täglich normaler Stuhl. Pat. wird entlassen. Niemals Schmerzen gewesen.

Nr. 3. 23. IX. Parafim Sh. 24. a. n. Grenzwache: ottitis med. Pat. hat seit 2 mal 24 Stunden keinen Stuhl gehabt. Abends 30 Tropfen, also 10 mg Podophyllotoxin verabreicht.

24. IX. Nach 6 Stunden Stuhl. Keine Leibschmerzen. Pat. hat bis zu seiner, den 30. X. erfolgten Entlassung geregelte Verdauung.

Nr. 4. 23. IX. 93. Schlom J. 18 a. n. Schneider. Pneumonia crouposa. Pat. hat seit 3 Tagen keinen Stuhl gehabt. Abends 30 Tropfen Podophyllotoxinlösung, d. h. 10 mg ordinirt.

24. IX. Da binnen 15 Stunden kein Stuhl erfolgt, wird die Ordination wiederholt. 3 Stunden darauf guter Stuhl. Keine Leibschmerzen.

Täglich Stuhl bis zur Entlassung am 3. X.

Nr. 5. 24. IX. Iwan W. 23 a. n. Grenzwache; Pleuritis exsudativa. Pat. hat meist alle anderen Tage Stuhl, gestern eine Ausleerung gehabt. Ordinirt werden 10 mg Podophyllotoxin.

25. IX. Nach 7 Stunden normaler Stuhl.

26.—28. IX. Täglich Stuhl. Niemals Schmerzen.

29. IX. Pat. wird entlassen.

Nr. 6. 27. IX. Jette T. 38 a. n. Jüdin. Icterus catarrhalis. Pat. ist gracil gebaut, von guter Ernährung. Gallenblase apfelgross zu fühlen. Pat. hat seit 6 Tagen keinen Stuhl gehabt. Ordinirt 20 Tropfen d. h. 6 mg Podophyllotoxin.

28. IX. Da in 15 Stunden keine Wirkung eintritt gebe ich um 10 Uhr morgens 10 mg Podophyllotoxin. Um $^1/_2$5 Uhr nachmittags reichlicher, farbloser, breiiger Stuhl.

29. IX. Um 7 Uhr 6 mg Podophillotoxin.

30. IX. Nachts eine Ausleerung und im Laufe des Tages zwei weitere Ausleerungen von breiiger Consistens und farblos.

1. X. Eine farblose Ausleerung.

2. X. Eine wenig gefärbte Ausleerung.

3. X. Kein Stuhl. Abends 6 mg Podophyllotoxin.

4. X. Morgens eine farblose, breiige Ausleerung von geringer Menge. Die Behandlung wird geändert.

Nr. 7. 21. IX. 93. Bruno J. 20 a. n. Bauer. Ulcera mollia et bubo ing. Pat. hat den 26. und 27. IX. keinen Stuhl. Er erhält abends 6 mg Podophyllotoxin.

28. IX. In 15 Stunden keine Wirkung. Die Ordination wird wiederholt. Nach 7 Stunden normaler Stuhl, keine Leibschmerzen. Pat. hat tägliche Ausleerungen bis zu seiner am 22. X. erfolgten Entlassung.

Nr. 8. 15. X. 93. Stepan K. 24. a. n. Grenzwache. Catarrhus ventriculi. Da gleichzeitig habituelle Constipation besteht, erhält Pat. abends 6 Uhr 10 mg Podophyllotoxin.

16. X. Um 4 Uhr morgens ist eine normale Ausleerung, nach 4 Stunden eine zweite, reichlichere. Keine Leibschmerzen.

17. X. Normaler Stuhl.

18. X. Kein Stuhl. Um 8 Uhr abends 10 mg Podophyllotoxin verabfolgt.

19—22. X. Täglich Stuhl. Pat. wird entlassen.

Nr. 9. 30. X. 93. Luka K. 23 a. n. Matrose. Bronchitis. Seit 3 Tagen kein Stuhl; gewöhnlich jeden zweiten Tag Stuhl. Abends um 7 Uhr erhält Pat. 10 mg Podophyllotoxin.

31. X. Um 5 Uhr morgens normaler Stuhl.

1. XI. Kein Stuhl. Abends 6 mg Podophyllotoxin.

2. XI. Normaler Stuhl.

3. XI. Normaler Stuhl bis zum 13. XI. wo Pat. entlassen wird.

Nr. 10. 25. X. Wilhelm M. 35 a. n. Maschinist. Habitnelle Constipation. Abends 10 mg Podophyllotoxin.

26. X. – 5. XI. Täglich normaler Stuhl. Keine Leibschmerzen.

Sowohl das Podophyllin, wie auch das Podophyllotoxin wirken bei innerlicher Anwendung sehr schön als mildes Laxans, wobei sie noch die grosse Annehmlichkeit besitzen, keine Neigung zu nachträglicher Obstipation zurückzulassen.

In Fällen, bei denen eine drastische Wirkung nöthig war, trug ich Bedenken, das Podophyllotoxin zu verwenden; besonders da wir an guten Diasticis keinen Mangel haben liess ich es lieber bleiben in diesen Fällen das Podophyllotoxin zu gebrauchen. Es fehlt uns aber ein subcutan gut anwendbares Abführmittel und da habe ich das Podophyllotoxin in einigen Fällen subcutan applicirt.

## Beobachtungen über subcutane Anwendung des Podophyllotoxins.

Da ich durch den Thierversuch die Ueberzeugung gewonnen habe, dass das Podophyllotoxin an und für sich keine Eiterung hervorruft und die Injection den Thieren keine grosse Schmerzhaftigteit zu verursachen schien, konnte ich es wagen, das Mittel, bei strengster Beobachtung der Asepsis subcutan anzuwenden.

Nr. 1. 8. X. 93. Lydia B. 22 a. n. p. p. ad observandum. Hat seit zwei Tagen keinen Stuhl gehabt, leidet überhaupt an Obstruction.

9. X. Pat. erhält 6 mg Podophyllotoxin subcutan in den linken Oberschenkel. Das Podophyllotoxin kam in der gewöhnlich gebrauchten alkoholischen 1 %igen Lösung zur Verwendung. Der Alkohol war 70%ig. Die Injection selbst war nicht sehr schmerzhaft, doch nach einer Stunde begann die Injectionsstelle sehr empfindlich zu werden und steigerte die Empfindlichkeit sich noch in den nächsten Stunden. Laxirende Wirkung trat nicht ein und wurde daher nach 15 Stunden, also den 10. X: Ol. ricini verabfolgt. Die Injectionsstelle ist geröthet und sehr empfindlich.

11. X. Röthe und Empfindlichkeit lassen nach.

Nr. 2. 15. X. 93. Karoline L. 18. a. n. p. p. Angina follicularis. Da Pat. den 18. X. und 19. X. keinen Stuhl gehabt hat, erhält sie am 19. 9 mg Podophyllotoxin subcutan in den linken Oberschenkel. Die Injection war nicht sehr schmerzhaft, doch treten bald darauf stärkere Schmerzen an der Injectionsstelle auf. Vier Stunden nach der Injection ist die Stelle geschwollen, geröthet und sehr schmerzhaft.

20. X. Injectionsstelle wie Tags vorher. Es tritt 15 Stunden nach der Injection Stuhl von geringer Quantität ein. 3 Stunden später reichliche normale Ausleerung.,

21. X. Injectionsstelle wie oben. Stuhl.

22. X. Injectionsstelle weniger geschwollen, aber äusserst empfindlich. Kein Stuhl.

23. X. Injectionsstelle wenig empfindlich und nicht mehr geschwollen.

Nr. 3. 22. X. 93. Katharine T. 18 a. n. p. p. Ulcus molle. Leidet an sehr hartnäckiger Constipation. Häufig 6—8 Tage kein Stuhl und erst nach Ol. ricini sehr harter Stuhl. Am Tage der Aufnahme ist Stuhlgang gewesen. Da an den folgenden Tagen keine Ausleerung war, erhält Pat. den 25. X. um 1 Uhr 12 mg Podophyllotoxin subcutan in den linken Oberschenkel. Pat. äussert keinen Schmerz und stellt nach 6 Stunden bedeutenden Schmerz in Abrede, weigert sich aber entschieden, sich eine zweite Spritze injiciren zu lassen. Die Injectionsstelle ist geschwollen und geröthet im Umfang einer Handfläche.

26. X. Nach 13 Stunden erfolgte eine Ausleerung und um Mittagszeit eine zweite von normaler Consistens. Die Injectionsstelle äusserst schmerzhaft.

27. X. Injectionsstelle äusserst schmerzhaft, das Gehen ist behindert durch Schmerzen im Bein. Pat. giebt an, eine Ausleerung gehabt zu haben.

28. X. Status idem.

29. X. Die Injectionsstelle ist weniger geschwollen, aber äusserst schmerzhaft. Nachmittags hat Pat. Stuhl.

30. X. Die Beschwerden an der Injectionsstelle haben bedeutend nachgelassen. Pat. geht ohne Beschwerden; wird entlassen.

Diese 3 Versuche können über die abführende Wirkung des Podophyllotoxin bei subcutaner Application allerdings kein abschliessendes Urtheil gestatten, doch waren die Reizerscheinungen an der Applicationsstelle so hochgradig, dass ich keine weiteren Versuche machen wollte. In Fällen, in denen subcutane Application durchaus wünschenswerth erscheint, wären weitere Versuche, mit etwas grösserer Dosis, am Platz.

## Resume.

1. Das Podophyllotoxin wird grösstentheils als solches durch den Darm ausgeschieden, ohne Wirkung auf die Peristaltik.
2. Das Podophyllotoxin in grossen Dosen subcutan oder intravenös gegeben verursacht schwere dysenterische Erscheinungen im Darmkanal; bewirkt parenchymatöse Nephritis und Hämorrhagien in verschiedenen Organen.
3. Der Tod wird in den meisten Fällen durch die genannten Erscheinungen herbeigeführt.
4. Das Podophyllotoxin hat keine Wirkung auf das isolirte Froschherz.
5. Das Podophyllotoxin tödtet den isolirten Froschschenkel ab.
6. Das Podophyllotoxin ruft extra corpus intracorpusculäre Met. Hb-Bildung hervor.
7. Das Podophyllotoxin in kleinen Dosen wirkt nachhaltig laxirend, ohne unangenehme Nebenwirkungen, ist aber subcutan zu stark local reizend.

## Einige klinische Versuche über die subcutane Application der Cathartinsäure-Gensz.

In dem Wunsche, ein subcutan mit besseren Resultaten zu applicirendes Laxans zu besitzen, als die bisher versuchten Mittel, wie das Aloin, acid. Cathartinicum, Colocyntinum und Citrullinum, sowie das eben besprochene Podophyllotoxin, wollte ich die von Alexander Gensz[27]) dargestellte Cathartinsäure anwenden. Ich konnte leider nur 1 gr von derselben erhalten. Das Präparat wurde bezogen von W. K. Ferrein, St. Nikolski-Apotheke in Moskau.

Nr. 1. 26. X. 93. Mikkel S. 37 a. n. Bauer: Hygroma. Da Pat. vom 28-ten an keinen Stuhl gehabt hat, erhält er am 30. X. um 7 Uhr abends 0.2 gr. acid. Cathartinic. subcutan in den linken Oberschenkel. Als Lösungsmittel für die Cathartinsäure hatte ich 38 grädigen Spiritus genommen. Die Lösung war 15% ig. Die Injection war wenig schmerzhaft. Nach 2 Stunden war die Injectionsstelle recht empfindlich.

31. X. Da nach 15 Stunden keine Wirkung eingetreten ist erhält Pat. 0.3 von derselben Lösung in den rechten Oberschenkel subcutan. Die Injection ist wenig schmerzhaft, doch wird die Injectionsstelle in 2—3 Stunden sehr schmerzhaft, ist geröthet und geschwollen. Um 11 Uhr abends, also 11 Stunden nach der 2-ten Injection erfolgt wenig ausgiebiger Stuhl.

2. XI. Um 6 Uhr morgens reichliche Ausleerung. Die erste Injectionsstelle wenig empfindlich; die zweite recht schmerzhaft und geröthet.

1. XI. Status idem. Morgens Stuhl.

3. XI. Die Injectionsstellen wenig empfindlich.

Nr. 2. 29. X. 93. Anna W. 19 a. n. p. p. ulcera mollia. Leidet an Constipation. Hat seit 2 Tagen keinen Stuhl gehabt. Sie erhält den 30. X. um 6 Uhr Abends 0,3 gr. Cathartinsäure subcutan in den linken Oberschenkel. Die Cathartinsäure war diesmal in sterilisirtem Wasser, das durch Zusatz von Natron bicarbonicum alkalisch gemacht war, gelöst und zwar war die Lösung 15% ig. Die Injection war nicht sehr schmerzhaft, doch nach zwei Stunden war die Injectionsstelle geröthet im Umfang einer vola manus und äusserst schmerzhaft. 31. X. Nach 17 Stunden erfolgte normaler Stuhl. Injectionsstelle geschwollen und sehr schmerzhaft.

1. XI.—4. XI. Täglich normaler Stuhl. Die Injectionsstelle immer noch sehr schmerzhaft.

5. XI. Die Injectionsstelle viel weniger schmerzhaft. Auch die Geschwulst fast geschwunden.

Nr. 3. 3. XI. Anna K. 37 a. n. Bäuerin. Hemiparese seit $1\frac{1}{2}$ Monaten. Seit 5 Tagen kein Stuhl gewesen. Erhält 0,2 gr Cathartinsäure subcutan in den linken Oberschenkel. Da nach 10 Stunden keine Wirkung eintrat wurden 15 mg Podophyllotoxin per os gegeben, die nach 6 Stunden reichlichen Stuhl bewirkten. Die Injection war schmerzhaft. Die Injectionsstelle nach 2 Stunden geröthet.

4. XI. Injectionsstelle sehr schmerzhaft. Stuhl normal.

5. XI. Status idem.

Resumé: Die Cathartinsäure-Genusz eignet sich nicht zur subcutanen Injection, wegen grosser Schmerzhaftigkeit.

## Literatur.


1. Podwyssotzki: Pharmakologische Studien über das Podophyllum peltatum: Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie 1881 Bd. 13, S. 29.
2. Dudley: Medicinal Record 1890 12. April, S. 409.
3. Froehner: Lehrbuch der Toxikologie für Thierärzte S. 200.
4. Wirtz: ebenda.
5. Anstie: Referat bei Brun, Archiv für Kinderheilkunde II S. 209, Original: Medic. Tim. a Gaz. 1863 p. 326.
6. Percy: Referat bei Brun cf. Nr. 5. Original: Americ. med. Tim. IV 243.
7. Neuberger: Ueber die Wirkung des krystallisirten Podophyllotoxins, Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie Bd. 28 S. 32.
8. Credner: Inaug. Diss. Giessen 1869.
9. Husemann: Handbuch der Arzneimittellehre III Aufl. 1892.
10. Brun: Verwendbarkeit des Podophyllin und Podophyllotoxin in in der Kinderheilkunde: Archiv für Kinderheilkunde II S. 209.
11. Dymok, W. und Hooper: Pharm. Journ. and Transact 1889. 20 S. 585.
12. Thompson F. A.: Americ. Journ. Pharm. 1890. 62. S. 245.
13. Schmidt, Ernst: Bairisches Intelligenzblatt 1866 Nr. 13 S. 178.
14. Kuersten: cf. Kobert: Lehrbuch der Intoxikationen: Podophyllin.
15. v. Vorkampff-Laue: Beiträge zur Kenntnis des Methämaglobins und seiner Derivate. Diss. Dorpat 1892.
16. Dittrich, Paul: Ueber Methämaglobin bildende Gifte. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie 1892.
17. Schmidt: Die Wirkung einiger der aromatischen Reihe angehörigen Antipyretica auf das Blut. Referat in: Oesterr.-Ungar. Centralblatt für die med. Wissenschaften II Jahrg. Nr. VI 1893. Revue med. de l' Est. 15. Sept. 1892.
18. Flemming, A.: Experimentelle Beiträge zur Wirkung von salinischen Abführmitteln auf den Darm. St. Petersburg 1893.
19. Gravill; Sage: Podophyllin resin. A note on the Anality of Some Trade Samples by Edward D. gravill and C. Edward Sage. The pharm. journ. and Transact. Nr. 1222 Nov. 25. 1893 p. 421.
20. Hiller, A.: Ueber die subcutane Anwendung von Abführmitteln, Zeitschrift f. klin. med. Bd. IV.

21. Kohlstock: Ueber subcutane und rectale Anwendung von Abführmitteln: Charité-Annalen Bd. 17 S. 283, Berlin 1892.
22. Bennet: Brit. med. Journ. May 8. 1809.
23. Paschkis: Ueber Cholaloga: Wiener med. Jahrbücher Nr. 2 und 3, 1889 S. 159.
24. Mueller: Diss. Dorpat 1889.
25. Kobert: Lehrbuch der Intoxikationen 1893 S. 96.
26. Dehio: In der Dorpater Poliklinik gebräuchliche Recepte und Verordnungen II. Aufl. 1892 S. 13, Nr. 79 und 80.
27. Genszy A.: Ueber die Cathartrinsäure der Senna. Inaug. Diss. Dorpat 1893.
28. Pharmakopoea rossica IV 1891.

Gebrauchte Abkürzungen:

| | |
|---|---|
| gutt. | = Tropfen |
| Met. Hb. | = Met-Hämoglobin |
| $O_2Hb$ | = Oxyhämoglobin |
| Pod. | = Podophyllotoxin |
| p. p. | = puella publica |
| Tr. | = Tropfen |
| L | = Lösung |
| + | = mit Zusatz von |
| Pikropodoph. | = Pikropodophyllin |
| Zus. | = Zusatz. |

# Inhaltsverzeichniss.


| | Seite |
|---|---|
| Allgemeines | 7 |
| Chem. Nachweis des Podophyllotoxin | 13 |
| Ausscheidung aus dem Organismus | 17 |
| Wirkung auf Warmblüter | 17 |
| Dosirung | 33 |
| Wirkung auf das isolirte Froschherz | 34 |
| Wirkung auf das Blut | 42 |
| Wirkung auf Kaltblüter | 55 |
| Klinische Beobachtungen über das Podophyllin | 59 |
| „ „ „ „ Podophyllotoxin | 63 |
| „ „ „ die Cathartinsäure | 66 |

# Thesen.

1. Das Podophyllotoxin ist ein vorzügliches Laxans.
2. Das Podophyllotoxin darf nicht als Drasticum gebraucht werden.
3. Für die Behandlung der Dysenterie ist die rad. Ipecacuanhae deemetinisata zu empfehlen.
4. Der zur Eiweissuntersuchung betimmte Urin soll bei weiblichen Patienten mittelst Katheter entnommen werden.
5. Die subcutane Application des Chinin hat grosse Vorzüge vor der internen.
6. Die Behandlung des Lupus mit dem Brennglase giebt, besonders kosmetisch, vorzügliche Erfolge.
7. Unsere Ostseebäder verdienen mehr Beachtung.
8. Jeder Arzt sollte, vor Eintritt in die selbständige Praxis ein praktisches Lehrjahr durchmachen.
9. Die Kindererziehung soll den Willen stählen, nicht brechen.